

Aus der Herzchirurgischen Klinik und Poliklinik
der
Ludwig - Maximilians - Universität München
Direktor Prof. Dr. med. Hagl

**Einfluss verschiedener Immunsuppressionskombinationen mit Mycophenolat
Mofetil und Tacrolimus auf das Langzeitüberleben, auf die akute
Abstoßungsreaktion und auf das Bronchiolitis Obliterans Syndrom nach
Lungentransplantationen**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig - Maximilians - Universität zu München

vorgelegt von

Niazi Mohamad-Ali
aus
Kurdistan/Syrien
2015

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Bruno Reichart

Mitberichterstatter: Priv. Doz. Dr. Jan Groetzner
Prof. Dr. Jürgen Behr
Prof. Dr. Rudolf A. Hatz

Betreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Prof. Dr. med. Paolo Brenner

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 11.06.2015

Für meine Eltern!

Wir schufen den Menschen ja aus einem Auszug aus Lehm.

Hierauf machten Wir ihn zu einem Samentropfen in einem festen Aufenthaltsort.

Hierauf schufen Wir den Samentropfen zu einem Anhängsel, dann schufen Wir die Morula zu einer kleinen Gastrula, dann schufen Wir die Gastrula zu Knochen, dann bekleideten Wir die Knochen mit Muskeln. Hierauf ließen Wir ihn als eine weitere Schöpfung entstehen.

Segensreich ist Allah, der beste Schöpfer.

Hierauf werdet ihr gewiss nach all diesem sterben.

Hierauf werdet ihr gewiss am Tag der Auferstehung auferweckt werden.

Koran: Sure 23/12-16: al-Muminun (Die Gläubigen)

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	7
1.1.	Geschichte der Lungenerkrankungen und der Lungentransplantation	7
1.2.	Grenzen und Möglichkeiten der Lungentransplantation	8
1.3.	Indikationen und Kontraindikationen der Lungentransplantation	8
1.4.	Aktuelle Situation bezüglich Warteliste und Organverfügbarkeit	9
1.5.	Voraussetzungen der Lungentransplantation	10
1.5.1.	Spender-Kriterien	10
1.5.2.	Empfänger-Kriterien	11
1.6.	Chirurgisches Vorgehen bei der Lungentransplantation	11
1.6.1.	Explantation der Organe	12
1.6.2.	Implantation der Organe	12
1.6.3.	Postoperatives Management	14
1.7.	Organkonservierung nach der Explantation	15
1.8.	Immunsuppressive Therapie nach LTx	16
1.8.1.	Glucocorticoide	16
1.8.2.	Zellzyklusinhibitoren	17
1.8.3.	Calcineurininhibitoren	18
1.8.4.	Neue Immunsuppressiva	19
1.8.5.	Induktionstherapie	20
1.9.	Komplikationen der Lungentransplantation	21
1.9.1.	Technisch-operative Komplikationen	21
1.9.2.	Primäres Transplantatversagen	22
1.9.3.	Infektionen	23
1.9.4.	Malignome	24
1.9.5.	Nebenwirkungen der Immunsuppression	25
1.9.6.	Akute Abstoßung	25
1.9.7.	Chronische Abstoßung / Bronchiolitis obliterans (BO)	26
1.9.8.	Bronchiolitis-Obliterans-Syndrom (BOS)	27
1.9.9.	Versagen des Transplantates und mögliche Retransplantation	28
1.10.	Kontrolluntersuchungen und Nachsorge nach LTx	29
1.11.	Aktuelle Überlebensrate und Einflussfaktoren nach LTx	29
1.12.	Fragestellung	30

2.	Methodik und Statistik	31
2.1.	Studiendesign	31
2.2.	Statistik	31
2.3.	Definitionen	32
2.3.1.	CMV-Mismatch	32
2.3.2.	Ischämiezeiten	32
2.3.3.	HLA-Mismatch	33
2.3.4.	Immunsuppression	34
2.3.5.	Todesursachen	34
2.3.6.	Akute Abstoßung A und B und deren Klassifikation	34
2.3.7.	Bronchiolitis obliterans	36
2.3.8.	Bronchiolitis-Obliterans-Syndrom	37
2.4.	Datenermittlungen	39
2.4.1.	Angaben über Langzeitüberleben	39
2.4.2.	Angaben über Bronchiolitis-Obliterans-Syndrom	39
2.4.3.	Angaben über die akute Abstoßung A	39
2.5.	Patientenspektrum zwischen Oktober 1991 und August 2008	39
2.5.1.	Patientenalter zum Zeitpunkt der LTx	39
2.5.2.	Indikationsstellung	43
2.5.3.	Altersabhängige Verteilung der Diagnosen	44
2.5.4.	Geschlecht der lungentransplantierten Patienten	45
2.5.5.	Immunsuppression	46
2.5.6.	Todesursachen	47
2.5.7.	HLA-Mismatch	49
2.5.8.	CMV-Mismatch	49
2.5.9.	Ischämiezeiten	50
2.5.10.	LTx und die akute Abstoßung	50
2.5.11.	LTx und Bronchiolitis Obliterans Syndrom	51
2.6.	Nachsorge nach LTx am Klinikum Großhadern	51
2.7.	Entwicklung der Lungentransplantation am Klinikum Großhadern	53
3.	Ergebnisse	54
3.1.	Lungentransplantation und Überlebenschancen	54
3.2.	Überlebensdauer in Abhängigkeit von der Grunderkrankung	56
3.3.	Überlebensdauer in Abhängigkeit von der Immunsuppression	57
3.4.	Überlebensdauer im Vergleich SLTx versus DLTx	60
3.5.	BOS-freie Überlebensdauer	62
3.5.1.	BOS-freie Überlebensdauer in Abhängigkeit von der Immunsuppression	62
3.5.2.	BOS-freie Überlebensdauer in Abhängigkeit von Konservierungslösung	64

3.5.3.	BOS-freie Überlebensdauer in Abhängigkeit vom Geschlecht des Empfängers	66
3.5.4.	BOS-freie Überlebensdauer in Abhängigkeit vom CMV-Mismatch	67
3.5.5.	BOS-freie Überlebensdauer in Abhängigkeit von der Grunderkrankung	67
3.5.6.	BOS-Inzidenz und akute Abstoßung	69
3.6.	Akute Abstoßung	71
3.6.1.	Akute Abstoßung und Überleben	71
3.6.2.	Akute Abstoßung und Immunsuppressionskombinationen	72
3.7.	Multivariate Analysen	74
3.7.1.	Multivariate Analysen für BOS	74
3.7.2.	Multivariate Analysen für frühes Versterben nach LTx	74
4.	Diskussion	76
5.	Zusammenfassung	89
6.	Literaturverzeichnis	91
7.	Abkürzungen	110
8.	Danksagung	
9.	Lebenslauf	

1. Einleitung

1.1. Geschichte der Lungenerkrankungen und der Lungentransplantation

Da die Lunge, wie Herz, Niere und Leber, ein lebenswichtiges Organ ist, waren ihre Erkrankungen schon immer lebensbedrohlich und lebenslimitierend. Die moderne Forschung von im Nahen Osten gefundenen Fossilien hat gezeigt, dass bestimmte Lungenerkrankungen wie z. B. Tuberkulose und Lungenfibrose, bereits vor ca. 9000 Jahren ganze Stämme ausgerottet bzw. zu chronischem Leiden geführt haben ¹⁶⁹. Auch Hippokrates um 460 v. Chr. und islamische Ärzte zwischen dem siebten und dem dreizehnten Jahrhundert haben die meist tödlichen Lungenkrankheiten ausführlich beschrieben und Behandlungskonzepte vorgeschlagen ¹⁷⁰. In unserer Zeit, während die meisten infektiösen Lungenkrankheiten gut zu behandeln sind, gibt es für andere Erkrankungen wie Lungenfibrose, zystische Fibrose und Emphysem, keine auskurierende Therapie, was aus der Lungentransplantation (LTx) eine wichtige und oft die einzige Therapieoption macht.

Die ersten beschriebenen Versuche, Lungen bei Tieren zu transplantieren, fanden in der zweiten Hälfte der 1950-er Jahre, genauer gesagt 1947, durch den russischen Physiologen Vladimir Demikhov ^{171, 172}, statt. Dabei dienten am meisten Hunde als Versuchsubjekte. Nach gewissem Erfolg an Tieren und mit der Hilfe der technisch-medizinischen Entwicklung erfolgte am 11 Juni 1963 an der University of Mississippi die erste LTx beim Mensch von J. D. Hardy ⁶⁸.

Obwohl die transplantierte Lunge unter Immunsuppression mit Azathioprin, Prednisolon und Kobalt unmittelbar nach der Operation gute Funktion zeigte, starb der Patient 18 Tage später an einem Nierenversagen und Kachexie aufgrund eines großen Bronchialtumors in der linken Lunge. Die histologische Untersuchung der transplantierten Lunge zeigte niedriggradige Abstoßung ⁶⁸. Knapp ein Jahr später, am 23. Januar 1964, erfolgte die erste Herz-Lungen-Transplantation (HLTx) ebenso durch J. D. Hardy ⁶⁸.

Nach den Lax und Halt von J. D. Hardy, auch wenn der Erfolg sehr bescheidend war, wurden in den Jahren zwischen 1964 und 1974 bei mehr als 40 Patienten weltweit Lungen transplantiert, wobei nur 2 Patienten den ersten postoperativen Monat überlebt haben. Die meisten Patienten starben an alveolärer und vaskulärer Abstoßung, Insuffizienz der bronchialen Anastomosen und mangels technischer Möglichkeiten, die die Abstoßung frühzeitig erkennen hätten können ^{21, 161, 162, 130}.

Durch wiederholte Misserfolge, die von Unzufriedenheit der Patienten und der Ärzte begleitet und hauptsächlich durch die schwache Immunsuppression verursacht waren, ging die Zahl der LTx in den folgenden Jahren weitgehend zurück, bis sie komplett eingestellt wurde ⁴⁴.

Erst Anfang der 1980-er Jahre mit Entwicklung des Immunsuppressivums Cyclosporin, das auch in der LTx eingesetzt werden sollte, ist die Hoffnung auf neue Ära der LTx wieder

entstanden ^{104, 135}. Tatsächlich brachte das Jahr 1983, als Dr. Joel Cooper mit dem Toronto Lung Transplantation Group am siebten November zum ersten Mal eine einseitige Lunge (SLTx) erfolgreich transplantierte, eine Wende in die Geschichte der LTx ¹³⁰. Das Immunsuppressivum Cyclosporin hat dabei eine entscheidende Rolle gespielt. Der Patient lebte mit der transplantierten Lunge ca. 7 Jahre bevor er starb. Angesichts des guten Erfolges transplantierte das Cooper-Team 1985 die erste Doppellunge (DLTx) ²⁷. Seither wurden immer mehr Lungen bei Erwachsenen und Kindern mit immer besserem Erfolg transplantiert, bis die LTx wieder an Bedeutung gewann und zu einer wichtigen Option in der Therapie schwerer Lungenerkrankungen geworden ist.

1.2. Grenzen und Möglichkeiten der Lungentransplantation

Eine SLTx, DLTx bzw. HLTx kann nicht bei jeder Erkrankung bzw. jedem Patienten durchgeführt werden. Die Natur der Erkrankung, der allgemeine Gesundheitszustand des Patienten, das Alter, das Geschlecht sowie andere Begleiterkrankungen -Multimorbidität- sind für die Entscheidung wichtig. Falls eine Transplantation erfolgen soll, sind heutzutage drei Verfahren möglich: (1) Transplantation eines Lungenflügels (SLTx), dabei wird die kranke Hälfte der Lunge entnommen und durch das Transplantat ersetzt, die zweite Hälfte bleibt in situ. (2) Transplantation beider Lungenhälften (DLTx). (3) Transplantation von Herz und Lunge zusammen, so genannte „en bloc“ Übertragung ^{34, 67}. Unabhängig davon, welches Verfahren gewählt wird, bestehen weiterhin Schwierigkeiten, wie Abstoßung, Anastomoseninsuffizienz, Infektionen, Abstoßung und technische Mängel, die den Erfolg der Transplantation stark gefährden können.

1.3. Indikationen und Kontraindikationen der Lungentransplantation

Im Prinzip ist die LTx indiziert, wenn eine Lungenerkrankung, unter der der Patient leidet und bei der alle zugänglichen Therapien ohne Erfolg versucht wurden, vorliegt. Außerdem muss durch die Transplantation eine wesentliche Verbesserung des Gesundheitszustandes des Patienten zu erwarten sein. Der Patient muss gesundheitlich in der Lage sein, diese Operation zu überstehen. Lungenerkrankungen, die oft eine LTx notwendig machen, sind: Sarkoidose, Alpha-1-Antitrypsin-Mangel (A1AT), idiopathische pulmonal arterielle Hypertonie (PAH), Lungenemphysem und COPD (chronische obstruktive Bronchiopneumopathie), Bronchiektasien, Bronchitis Obliterans Syndrom (BOS), Lungenfibrose (IPF), Mukoviszidose/Cystische Fibrose (CF), Lymphangiioleiomyomatose (LAM) und Bindegewebs- und Krebserkrankungen. Sowohl die Inzidenz dieser Erkrankungen, als auch die Indikation zur LTx bei Vorliegen dieser Erkrankungen, variieren in ihren Zahlen in Abhängigkeit vom Alter der Patienten ^{20, 167}.

Die Kontraindikationen werden in absolute und relative eingeteilt. Zu den absoluten Kontraindikationen zählen nicht behandelbare extrapulmonale Infektionen, Non-Compliance des Patienten, maligne Erkrankungen innerhalb der letzten zwei Jahre,

chronische Infektionserkrankungen wie Hepatitis C und HIV, schwere Organfunktionsstörungen von Leber, Herz und Niere, ausgeprägte Thorax-Deformität, fehlende psychosoziale Einbindung, schwere psychiatrische Erkrankungen und Suchtkrankheiten wie Nikotin-, Alkohol- oder Narkotikaabusus in den letzten zwölf Monaten vor der Transplantation ^{5, 124}.

Die relativen Kontraindikationen sind Adipositas mit einem Bodymaßindex über $\geq 30 \text{ Kg/m}^2$, Lebensalter über 65 Jahre, Infektionen oder Besiedelung mit hochresistenten oder virulenten Viren, Bakterien, Mykobakterien oder Pilzen, schwere Osteoporose, schweres Untergewicht, mechanische Beatmung des Patienten und instabiler klinischer Zustand des Patienten ^{5, 124}.

1.4. Aktuelle Situation bezüglich Warteliste und Organverfügbarkeit

Für die Registrierung von Empfängern und Spendern, die Erstellung von Wartelisten sowie die Verteilung von Transplantaten ist die Stiftung Eurotransplant zuständig. Eurotransplant wurde 1969 von Deutschland und weiteren sechs Ländern gegründet. Bei der Vergabe der zur Verfügung stehenden Organe spielen Rasse und Nationalität keine Rolle, vielmehr sind Parameter wie medizinische Kompatibilität der Organe und die Dringlichkeit entscheidend. Die Aufnahme der Patienten zur Lungentransplantation läuft gemäß § 16 Abs. 1 Satz 1 Nr. 2 des Transplantationsgesetzes von der Bundesärztekammer ¹⁷⁷.

Auch, wenn insgesamt der Organbedarf im Eurotransplantraum größer ist als das Angebot, wurde in den letzten Jahren ein leichter Anstieg der Spenderzahl festgestellt. Im Jahr 2007 wurde über insgesamt 1787 mögliche Lungenspenden berichtet, davon wurden tatsächlich 1758 Lungen angeboten. Hiervon wurden lediglich 1333 Lungen akzeptiert und wiederum nur 961 transplantiert. Im Vergleich dazu gab es im Jahr 2011 insgesamt 2046 mögliche Lungenspenden, tatsächlich wurden 2022 Lungen angeboten, davon wurden 1611 Lungen akzeptiert und 1184 transplantiert. Der prozentuale Anstieg der transplantierten Lungen zwischen 2010 und 2011 betrug 6,6% ¹⁷³. 2007 wurden insgesamt 499 Lungen, davon 90 SLTx und 409 DLTx, transplantiert, während 2011 insgesamt 617 Lungen, davon 89 SLTx und 528 DLT, transplantiert wurden ¹⁷³.

Ende 2007 warteten insgesamt 849 Patienten auf eine Lungenspende, Ende 2011 waren es 997 Patienten, davon 580 in Deutschland. Der prozentuale Anstieg der wartenden Patienten zwischen 2010 und 2011 betrug 3,4% ¹⁷³. 2011 haben in Deutschland 31,5% der auf eine Lungenspende wartenden Patienten 0-5 Monate, 17,4% 6-11 Monate, 20,2% 12-23 Monate und 31,0% mehr als 24 Monate gewartet, bis sie das passende Organ erhalten haben ¹⁷³. Die Wartezeit auf eine SLTx ist um ca. 6-7 Monate kürzer als auf DLTx oder Herz-Lungen-Transplantation ³⁴. Auch andere Parameter wie Blutgruppe, Alter, Lungengröße und der Ort, wo der Patient lebt, spielen eine Rolle bei der Wartezeit ⁶⁷.

Um die Wartezeit effektiver zu gestalten und die Mortalität zu reduzieren, wurden die sogenannte normale Warteliste (T-Liste) und die Urgency-Liste (U-Liste) eingeführt, wobei für die Aufnahme in die U-Liste schärfere Kriterien gelten ³⁴. Die höchste Stufe der Wartezeit ist jedoch die High-Urgency-Liste (HU-Liste). Für diese Liste kommen nur hospitalisierte Patienten, die ohne eine gespendete Lunge keine Überlebenschance haben und in kurzer Zeit sterben werden, in Frage. Die Prüfung der o. g. Parameter und der Dringlichkeit des Falles unterliegen dem § 13 Abs. 3 des Transplantationsgesetzes TPG ³⁴.

1.5. Voraussetzungen der Lungentransplantation

Im Jahr 1998 wurden für die Auswahl der für die Lungentransplantation in Frage kommenden Patienten Richtlinien eingeführt, die die zur Verfügung stehenden Organe besser vermitteln sollen und international gelten ⁵. Diese Richtlinien werden regelmäßig der aktuellen Situation der Lungentransplantation angepasst und überarbeitet ¹²⁴. Bei jedem Patienten, der für eine Lungentransplantation registriert werden soll, muss sichergestellt werden, dass er die bestverfügbare Therapie für seine Krankheit erhält und alle anderen medizinisch-konservativen Möglichkeiten, die zur Verbesserung seiner Gesundheit beitragen können, erschöpft wurden. Erst dann kommt eine Listung in Frage, wenn die therapeutischen Bemühungen keinen Erfolg in Aussicht stellen und wenn eine Überlebenschance ohne eine Lungentransplantation nicht mehr zu erwarten ist.

1.5.1. Spender-Kriterien

Im Gegensatz zu anderen Organspenden wie z. B. von Niere und Leber, ist bei der Lungentransplantation heute noch die Kadaverspende die Regel. Falls die Größenverhältnisse zwischen Thorax und Lunge nicht optimal sind, können heute auch Teile einer Lunge transplantiert werden. Eine große Zahl der potentiellen Organspender wird wegen dem Fehlen bestimmter Kriterien, die gewisse Qualität der Organe sichern, nicht akzeptiert. Herz-Lungen-Organspender müssen folgende Kriterien erfüllen ^{41, 121,134, 163, 174}.

- Der Spender sollte unter 65 Jahre alt sein.
- Anamnestisch und radiologisch sind keine pulmonalen Erkrankungen (inklusive kardiopulmonale Operationen bzw. Trauma) zu ermitteln.
- Oxygenierung der Spenderlunge muss bei einer Beatmung mit 100% O₂ (FiO₂ = 1) und einem (PEEP = 5 cm H₂O) und einem (P_a O₂) mindestens 300 mm Hg betragen ¹⁷⁴.
- Keine Besiedelung der Spenderlunge mit hochresistenten Bakterien (z. B. Gram-Färbung positiv) ³¹.
- Am besten keine Raucheranamnese oder Nikotinabusus weniger als 20 Packyears
- Keine Infektionskrankheiten wie Hepatitis B und C oder HIV.

Bedingt durch den Organmangel wurde, wie bei der Nieren- und Leberspende, auch bei der LTx Lebendspende entwickelt. Dabei wird von zwei verschiedenen Spendern je ein Unterlappen mit zugehörigem Bronchus und Gefäßen reseziert und in ein Kind oder in einen kleinen Erwachsenen transplantiert ¹⁷⁵. Die kurz- und mittelfristigen Ergebnisse dieser Art der Lungenspende sind in erfahrenen Zentren mit denen der Kadaverspende vergleichbar ¹⁷⁶. Angesichts des ausgeprägten Organmangels wurden aber auch die oben genannten klassischen Kriterien aufgeweicht und damit werden auch Spender mit pulmonalen Grunderkrankungen wie Asthma bronchiale ^{37, 75, 136}, mechanischer Beatmung in der Anamnese ^{22, 129}, Malignomen ^{11, 13, 50, 59, 63, 115} und mäßigem Nikotinabusus in der Anamnese ^{3, 12, 23, 24}, zugelassen. Aber auch die anderen Kriterien wie Altersgrenze und Thoraxtrauma in der Anamnese werden nicht mehr so streng unter die Lupe genommen, um den Spenderpool zu erweitern. ^{3, 12, 22, 24, 71, 138}.

1.5.2. Empfänger-Kriterien

Als Voraussetzung für die Aufnahme in die Warteliste müssen bei dem zu listenden Patienten mehrere Verfahren durchgeführt werden, die die Diagnose der Krankheit und die Prognose nach einer Lungentransplantation ermitteln sollen. Dazu gehört ein Leistungstest (z. B. 6-Minuten Gehstrecke), die Echokardiographie, das Elektrokardiogramm, die Ergometrie, der Leberfunktionstest und die Kreatinin-Clearance der Niere, die Computertomographie und eine ausführliche Lungenfunktionsdiagnostik (Spirometrie und Bodyplethysmographie mit Bestimmung der Diffusionskapazität, Blutgasanalyse) ⁵.

Um für eine Lungentransplantation vorgesehen und gelistet zu werden, muss der Empfänger folgende Eigenschaften nachweisen: Lebensalter unter 65 Jahre, frei von malignen Erkrankungen in den letzten zwei Jahren, frei von extrapulmonalen Infektionen, frei von Infektionen und Besiedlungen mit hochresistenten und virulenten Bakterien, Viren und Pilzen, nicht adipös oder untergewichtig, complaint, frei von psychiatrischen suchtbedingten Erkrankungen, frei von chronischen Infektionskrankheiten wie Hepatitis C oder HIV, in gutem und stabilen klinischen Zustand mit guter Leber-(Bilirubin < 35 µmol/l, Faktor V > 50%), Herz- und Nierenfunktion (Nieren-Clearance > 50 ml/min) ^{5, 124, 174}. Zu den oben genannten Punkten kommen weitere Kriterien, die krankheitsspezifisch sind ¹²⁴. Auch für Kinder als Organempfänger gelten altersspezifische Richtlinien ⁵.

1.6. Chirurgisches Vorgehen bei der Lungentransplantation

Wenn ein Organ angeboten wird, wird zunächst anhand der oben erwähnten Kriterien geprüft, ob es für den vorgesehenen Patienten geeignet ist. Wenn dies der Fall ist, wird der Patient informiert und in die Klinik gebracht. Gleichzeitig bricht das Explantationsteam zum Spender auf. Die Explantation bei Spender und die vorbereitende

Operation bei Empfänger werden so aufeinander abgestimmt, dass die entnommenen Organe innerhalb weniger Stunden implantiert werden können.

1.6.1. Explantation der Organe

Um die Organe beim Spender explantieren zu können, muss zuerst der Thorax durch eine Sternotomie eröffnet werden, dieser Schnitt wird dann durch eine Laparotomie verlängert, um an die großen Gefäße und eventuell anderen Organe in der Bauchhöhle zu gelangen. Dann wird das Herz freigelegt, die Pleura eröffnet und das Perikard getrennt. Nun werden das Herz sowie die Lungen sowohl makroskopisch als auch bronchoskopisch inspiziert und deren Qualität begutachtet. Danach wird das Ligamentum pulmonale inferior mobilisiert und anschließend abgetrennt. Mögliche Adhäsionen in der Thorax-Höhle werden entfernt. Nun werden der Reihe nach die Vena cava superior ligiert, die Aorta abgeklemmt, das linke Herzohr abgetrennt und die Vena cava inferior im Perikard durchtrennt. Um das Herz für die Entnahme vollständig zu mobilisieren, werden nun beide Pulmonalvenenmanschetten rechts und links vom linken Vorhof abgetrennt, beide Arteriae pulmonales präpariert und das Mediastinum sowie das Perikard vom Hilus und von den Venae pulmonales abgetrennt. Nun wendet man sich der Präparation der Trachea sowie der Hauptbronchien zu und legt diese frei. Anschließend beginnt man mit der Insufflierung der Lunge mit Luft bis einem Druck von 35 cm Wassersäule. Dabei wird die Lunge nochmal auf Pathologie, mögliche Verletzungen und gleichmäßiges Aufblähen inspiziert. Bei Aufblähen der Lunge muss darauf geachtet werden, dass keine Atelektasen entstehen. Anschließend setzt man mittels Stapler auf Trachea und beide Hauptbronchien drei Klammernähte, die dafür sorgen, dass die Lungen nach deren Trennung entlang der Nähte mit Luft gefüllt verbleiben. So wird ein Kollaps der Lunge vermieden. Als letzter Schritt entnimmt man die nun freiliegenden Lungen aus der Thoraxhöhle, legt man sie in Konservierungslösung, verpackt sie in Plastiktüten und transportiert sie im Eis gekühlt innerhalb weniger Stunden zum Empfänger ^{16, 31, 107}.

1.6.2. Implantation der Organe

Bei einigen Grunderkrankungen, wie primärer pulmonaler Hypertonie und häufig Lungenfibrose, kommt die Herz-Lungen-Maschine regelrecht zum Einsatz, bei anderen Grunderkrankungen, wie z. B. COPD, wird sie nur in Ausnahmefällen angeschlossen, da die kontralaterale Lunge, die den Körper ausreichend mit Sauerstoff versorgt, beatmet wird ¹⁷⁴.

Einzellungentransplantation:

In Seitenlage wird über eine anterolaterale, in manchen Kliniken posterolaterale, Thorakotomie die native Lunge mobilisiert, indem die Pulmonalarterie präpariert, das Perikard eröffnet und die Venae pulmonales an der Mündung freigelegt werden.

Anschließend werden der Hauptbronchus, Pulmonalarterien sowie die Venen durchtrennt. Hiernach kollabiert die vollständig mobile kranke Lunge, die nun entfernt wird. Die durch die Entfernung von Lungenvenen des Empfängers entstandenen Öffnungen werden so miteinander verbunden, dass nur eine Öffnung entsteht. Demnächst wird der Bronchus um zwei bis drei Ringknorpel gekürzt, um dessen Blutversorgung zu bessern ^{16, 31, 174}. Nach Pneumoektomie wird das Transplantat in die Pleurahöhle eingebracht und die Bronchialenden werden anastomosiert. Anschließend werden die Vorhöfe anastomosiert und die Pulmonalarterien miteinander verbunden ^{102, 107, 174}. Als letzter Schritt wird die transplantierte Lunge bronchoskopisch inspiziert und die gelegten Anastomosen auf Insuffizienz geprüft. Außerdem wird das überschüssige Sekret von der Lunge entfernt ³¹.

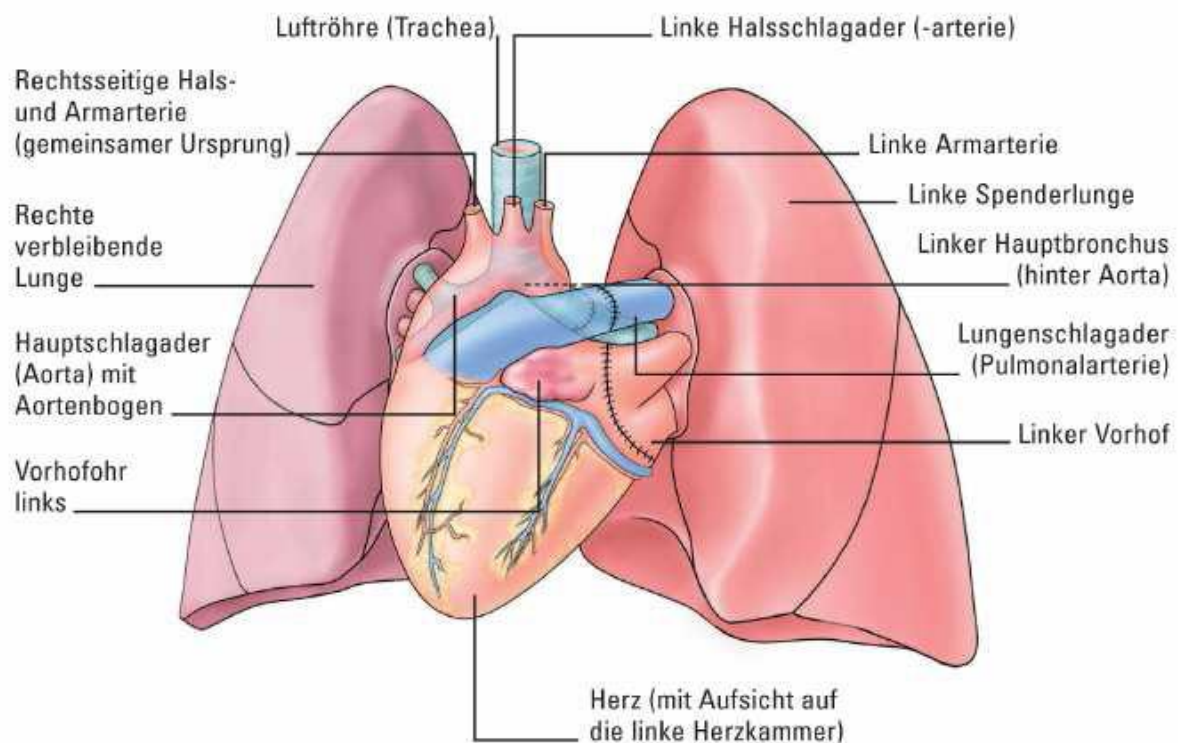


Abbildung 1: Die neue Lunge im Situ nach erfolgter Transplantation und abgeschlossener Anastomosierung der Bronchien und der Gefäße, (P. Huppmann).

Bilaterale Lungentransplantation:

Früher erfolgte die Transplantation einer Doppellunge durch eine transversale Thoraxosteotomie, d. h. eine doppelseitige Thorakotomie, die sich zwischen den beiden hinteren Axillarlinien erstreckt und eine Quersternotomie, das sogenannte Clamshell-Verfahren. Dabei wird der Patient in Rückenlage gelagert und die Operation wie bei der Einzellungentransplantation fortgeführt. Man transplantiert zuerst auf der schlechteren Seite ^{107, 117}.

Heute kann in vielen Zentren der oben genannte und an posttransplantären Komplikationen reiche Zugang, vermieden werden, indem man die Transplantation über eine bilaterale anterolaterale Thorakotomie durchführt. Bei Bedarf kann eine Herz-Lungen-Maschine angeschlossen werden ¹⁷⁴.

Herzlungentransplantation:

Gewöhnlich existieren zwei Zugänge. Entweder eine transversale Thorakosternotomie oder eine mediane Sternotomie. Dabei werden die neue Trachea mit der des Empfängers oberhalb der Karina anastomosiert, der rechte Vorhof unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine angeschlossen und die neue Aorta im Bereich des Aortenbogens mit der des Empfängers verbunden. Dieses Verfahren wird heutzutage immer seltener und kommt nur bei bestimmten Indikationen wie das Eisenmenger-Syndrom zum Einsatz ¹⁷⁴.

1.6.3. Postoperatives Management

Das posttransplantäre Management ist weitgehend standardisiert und basiert auf drei Pfeilern ^{174, 178, 179, 180, 181, 182, 189}:

- Die medikamentöse Therapie, die aus Immunsuppressiva, Antibiotika, Antimykotika und Virostatika besteht. Die Hauptaufgabe der Immunsuppressiva besteht in der Unterdrückung einer möglichen Abstoßung, die anderen Medikamente dienen zur Infektionsprophylaxe.
- Regelmäßige Röntgen-Thorax-Kontrollen, Bronchoskopien mit bronchoalveolären Lavagen sowie transbronchialen Lungenbiopsien. Die Röntgen-Thorax-Kontrollen dienen hauptsächlich zur Feststellung von freier Flüssigkeit in der Brusthöhle sowie eines möglichen Reperusionsödems, das gelegentlich in transplantierte Lunge auftreten kann und durch Hypovolämie, negative Bilanzierung und Inhalation von Stickstoffdioxid (NO, 0±20 ppm) vorgebeugt wird. Die Bronchoskopien können mögliche Anastomoseninsuffizienz und Blutung sichtbar machen. Außerdem dienen sie der Sekretentfernung durch bronchoalveoläre Lavagen, die wiederum der Keimuntersuchung dienen können. Den transbronchialen Lungenbiopsien wird eine sehr wichtige Rolle zugeschrieben, nämlich die Feststellung einer frühzeitigen präklinischen Abstoßungsreaktion, die histologisch geprüft wird.
- Intensive Schulung der Patienten hinsichtlich Änderungen der Lungenfunktion und des Körperzustandes und der intensiven und kontinuierlichen Atemtherapie.

Unmittelbar nach der Transplantation werden die Patienten auf der Intensivstation betreut und beatmet. Dabei adjustiert man den Beatmungsdruck so, dass Atemweganastomosen keinen Schaden davon tragen und kein Trauma des Parenchymgewebes entsteht. Als Standard hat sich ein leicht positiver endexpiratorischer Druck (PEEP) von 7,5 bis 10 cm Wassersäule bewährt ^{180, 181, 182}.

1.7. Organkonservierung nach der Explantation

Die Organkonservierung nach der Explantation spielt ebenso wichtige Rolle für den Erfolg bzw. für den Misserfolg der LTx wie die chirurgische Kompetenz und das postoperative Management, daher wurde viel Arbeit in die Entwicklung von geeigneten Konservierungslösungen investiert^{183, 184}. Früher, als noch keine Konservierungslösungen zur Verfügung standen, mussten die LTx bei sogenannter „on site preservation“ durchgeführt werden, d. h. Spender und Empfänger mussten räumlich und zeitlich nah beieinander sein^{183, 184, 185}.

Die neuen Konservierungslösungen müssen bei der Verwendung einige Eigenschaften nachweisen, dazu zählen¹⁸⁵:

Temperatur: 4°C, da die Hypothermie eine Aktivitätsminderung der Na⁺/K⁺-ATPase indiziert und damit Energie spart, was für den Erhalt der Zellen essenziell ist.

Perfusionsdruck: Druck von 15-20 mmHg, ähnlich wie der physiologische pulmonalarterielle Druck.

pH-Wert: die besten Ergebnisse wurden bislang bei einem pH-Wert 7,4-7,8 erreicht.

Bei den Konservierungslösungen unterscheidet man grundsätzlich zwischen zwei Typen, dem intrazellulären und dem extrazellulären. Der intrazelluläre Typ weist eine hohe Kalium- und niedrige Natriumkonzentration auf, die Hauptvertreter dieses Typ sind Eurocollins-Lösung® und die University-of-Wisconsin-Lösung®.

Im Gegensatz dazu haben Lösungen vom extrazellulären Typ eine niedrige Kalium- und hohe Natriumkonzentration, der wichtige Vertreter dieser Gruppe ist Perfadex®.

	Perfadex®	Eurocollins®
K ⁺ (mmol/L)	6	115
Na ⁺ (mmol/L)	138	10
Mg ²⁺ (mmol/L)	0,8	---
Cl ⁻ (mmol/L)	142	15
HCO ₃ ⁻	---	10
HPO ₄ ²⁻	---	42,5
Dextran (g/L)	50	---
H ₂ PO ₄ ⁻	0,8	15
Glucose (g/L)	0,91	35,7
Osmolarität (mOsm/L)	292	375
SO ₄ ²⁻ (mmol/L)	0,8	---

Tabelle 1: Chemische Zusammensetzung von Eurocollins® und Perfadex®¹⁸³

1.8. Immunsuppressive Therapie nach LTx

Die Immunsuppression, die lebenslang durchgeführt und strikt beachtet werden muss, ist eine der wichtigsten Therapiesäulen nach einer LTx. Um eine akute bzw. chronische Abstoßung zu verhindern, muss im Vergleich zu anderen Organtransplantationen eine viel intensivere Immunsuppression nach LTx eingesetzt werden ³⁴. Als Standard hat sich bewährt, dass die meisten Patienten nach LTx eine Kombination aus drei verschiedenen Immunsuppressiva erhalten, die verschiedene Wirkungsmechanismen nachweisen. Diese Art der Verabreichung kann gewährleisten, dass einzelne Medikamente niedrig dosiert werden können und damit die befürchteten Nebenwirkungen im Maße halten, und gleichzeitig eine effektivere Wirkung als hochdosierte Einzelmedikation erzielt werden ⁹⁸. In der letzten Zeit sind neue Immunsuppressiva auf dem Markt erschienen, die die Medikamentenkombinationen erweitern. Das Schema einer Tripelkombination ist aber beibehalten und besteht in der Regel aus einem Steroid, einem Zellzyklusinhibitor und einem Calcineurininhibitor ⁹⁸. Welche Kombination und welche Dosierung verabreicht werden, hängt sehr stark von der Transplantation, die durchgeführt wurde, vom Patienten selbst, von seinen Grunderkrankungen, von der Medikation der er wegen anderen Erkrankungen nehmen muss und von weiteren immunologischen Faktoren. Unabhängig von der gewählten Kombination sollten die Immunsuppressivaspiegel im Blut durch engmaschige Kontrollen bestimmt werden, um eventuelle Unter- bzw. Überdosierungen zu vermeiden und damit goldene Mitte zwischen natürlichen Abwehrkräften und Verhinderung einer Abstoßung zu finden ^{10, 34, 42, 67, 98, 188}.

Immunsuppressiva werden in verschiedene Gruppen eingeteilt. Die wesentlichen sind: Glucocorticoide, Zellzyklusinhibitoren, Calcineurininhibitoren, Immunsuppressiva der neueren Generation.

1.8.1. Glucocorticoide

Glucocorticoide zählen zu den Corticosteroiden und sind natürliche Hormone, die von der Nebenniere produziert und sezerniert werden und im menschlichen Körper vorkommen. Den Glucocorticoiden wird eine sehr wichtige Rolle zugeschrieben, da sie am Stoffwechsel, Elektrolyt- und Wasserhaushalt, Regulierung des Herz-Kreislauf- und Nervensystems sowie der inflammatorischen und immunsuppressiven Funktion teilnehmen. Es gibt aber auch künstlich synthetisierte Glucocorticoide, die bei Bedarf als Immunsuppressiva substituiert werden. Das Einsatzgebiet der Glucocorticoide ist sehr vielfältig, darunter auch nach LTx. Zu den für die LTx wichtigen Glucocorticoiden gehören Prednisolon (Decortin H®) und Methylprednisolon (Urbason®).

Diese beiden Stoffe hemmen sehr effektiv die Synthese von Cytokinen und Interleukin 1 und Interleukin 2, die für die Aktivierung von Lymphozyten, genauer gesagt T-Lymphozyten, eine Rolle spielen. Damit hemmen die Glucocorticoide vor allem die zelluläre Immunreaktion, also die T-Lymphozyten, die eine wesentliche Rolle bei der

Organabstoßung spielen. Eine Verringerung der humoralen Immunreaktion, also Minderung der Antikörpersynthese, wird den Glucocorticoiden erst in hohen Dosierungen zugeschrieben.

Unmittelbar nach der LTx erhalten die Patienten zur Immunsuppression hohe Dosierungen (0,75 bis 1,5 mg/Kg KG/Tag), die innerhalb weniger Tage auf Dosierungen unterhalb der Cushing-Schwelle (0,1 bis 0,125 mg/Kg KG/Tag) reduziert werden sollten³¹. Da Glucocorticoide in erster Linie eine mögliche akute Abstoßung verhindern sollen, wird eine hochdosierte intravenöse Methylprednisolon-Therapie, die mehrere Tage dauert und anschließend auf orale Verabreichung für bis drei Wochen umgestellt wird, durchgeführt⁹⁸. Wie die meisten Medikamente, rufen auch Glucocorticoide Nebenwirkungen vor. Die wichtigsten sind Magenulcus, Ödeme, Entstehung und Verstärkung von Diabetes mellitus, Osteoporose und Calcitriolmangel.

1.8.2. Zellzyklusinhibitoren

Zellzyklusinhibitoren sind sehr effektive Zytostatika und sind für die Organtransplantation von immenser Bedeutung. Als Hauptvertreter dieser Gruppe werden Azathioprin und Mycophenolat Mofetil gesehen.

Mycophenolat Mofetil (MPA) (CellCept)®

(E)-6-(-4-Hydroxy-6-methoxy-7-methyl-3-oxo-1,3-dihydroisobenzofuran-5-yl)-4-ethylhex-4-ensäure-2-morpholinoethylester, chemische Formel $C_{23}H_{31}NO_7$, ist ein Prodrug, wird im Körper verstoffwechselt und in Mycophenolsäure (MPA) umgewandelt. Erst dieser aktive Metabolit, der durch Gärung durch Penicillium-Pilze entsteht, wirkt immunsuppressiv. Mycophenolsäure hemmt selektiv, nicht-kompetitiv und reversibel die Inosinmonophosphat-Dehydrogenase (IMPDH) und damit die Synthese des Nukleotides Guanosin. Da die De-novo-Synthese von Purinen für die Lymphozyten-Zellproliferation unentbehrlich ist, wirkt Mycophenolat Mofetil auf B- und T-Lymphozyten sehr stark zytostatisch. Andere Zellen hingegen können ihren Purinbedarf über den salvage pathway decken. Daher kommt die selektive Wirkung von Mycophenolat Mofetil gegen B- und T-Lymphozyten^{42, 91}.

Mycophenolat Mofetil verfügt über 94%-ige Bioverfügbarkeit und wird durch Hydrolyse in kurzer Zeit zu seinem aktiven Metabolit Mycophenolsäure, die mit einer Halbwertszeit von ca. 16 Stunden renal eliminiert wird, verstoffwechselt. Die mittlere Tagesdosis beträgt 20-40 mg/Kg/KG/Tag, die maximale Tagesdosis 2 mal 1g. Wie bei den meisten Immunsuppressiva wird der tägliche Bedarf auch hier hauptsächlich durch Bestimmung des Medikamentenspiegels im Serum festgelegt⁴².

Klinisch ist zu erwähnen, dass MPA die Fähigkeit besitzt, die Proliferation von glatten Muskelzellen zu verhindern^(Allison 1993 und Steebe 1993). Auch, wenn MPA als Monotherapie

versagt hat, hat es in den letzten Jahren eine beachtliche Wirksamkeit in Kombination mit anderen Immunsuppressiva, insbesondere Tacrolimus, gezeigt ^(Murase 1993).

In vielen Experimenten in den letzten Jahren wurden mehrere zusätzlichen Wirkungen von MPA festgestellt, dazu gehört Reduzierung des Auftretens von vaskulärer Hyperplasie, Verhinderung des Rebounds der natürlichen Antikörper und signifikante Verminderung der Antikörperantwort ^(Figueroa 1993, Blakely 1994, Fujino 1994).

Zu den Nebenwirkungen von Mycophenolat Mofetil gehören Knochenmarkdepression und damit Änderungen des Blutbildes wie Leukopenie, chronisches Erbrechen und Diarrhö, Übelkeit und Hepatotoxizität ^{10, 42}.

Azathioprin (Imurek®)

Azathioprin, chemische Formel $C_9H_7N_7O_2S$, ist ebenfalls ein inaktives Prodrug, wird im Körper durch Thiopurinmethyltransferase (TPMT) rasch zu 6-Mercaptopurin verstoffwechselt und wird als Basistherapie bei vielen autoimmunbedingten Krankheiten wie Arthritis, Sarkoidose, Lupus erythematoses und Morbus Behcet verwendet.

6-Mercaptopurin hemmt auf der einen Seite die Synthese von Purinnucleotiden und damit die Zellteilung, auf der anderen Seite wird als falscher Baustein in die DNA und RNA eingebaut und stört ihre Funktion. Die Folge ist der Zelltod. Es wurde festgestellt, dass T-Lymphozyten stärker von 6-Mercaptopurin gehemmt werden als B-Lymphozyten. Auf die humorale Immunreaktion hat es jedoch nur nebensächliche Wirkung ^{42, 98}.

Wesentliche Nebenwirkungen von Azathioprin sind u. a. Knochenmarkdepression und damit Änderungen des Blutbildes wie Leukopenie, Erbrechen, Diarrhö, Übelkeit, Gewichtsabnahme und Hepatotoxizität ^{10, 42}.

Azathioprin kann aber auch Überempfindlichkeitsreaktionen sowie Thyreoiditis, Fieber und Gelenkschmerzen hervorrufen.

1.8.3. Calcineurininhibitoren

Calcineurininhibitoren zählen neben den oben erwähnten Stoffklassen zu den wichtigsten Immunsuppressiva und haben die Organtransplantation in den 80-er und 90-er Jahren erst ermöglicht ⁹⁸. Die wichtigsten Vertreter dieser Substanzklasse sind Cyclosporin und Tacrolimus.

Cyclosporin (Cyclosporin A®)

Cyclosporin, chemische Formel $C_{62}H_{111}N_{11}O_{12}$, wird aus den norwegischen Pilzen *Tolypocladium inflatum* und *Cylindrocarpon lucidum* isoliert. Hierbei handelt es sich um ein zyklisches Peptid, das aus elf Aminosäuren besteht. Erstes Mal wurde es im Jahr 1976 entdeckt und wurde erfolgreich nach den ersten Organtransplantationen eingesetzt. Damals spielte eine Schlüsselrolle bei dem Langzeitüberleben nach Organtransplantationen ⁹⁸.

Cyclosporin bindet an das Cyclosporin A, dies ist eine Prolyl-cis-trans-Isomerase, und bindet dann als Komplex an das Calcineurin, eine Calcium abhängige Kinase. Dadurch wird die Bindung an das NF-AT im Zellplasma verhindert. Calcineurin ist aber in aktivierten T-Zellen für die Dephosphorylierung von NF-AT, das in den Zellkern transportiert wird und das Sezernieren von zahlreichen Zytokinen, vor allem Interleukin 2 und γ -Interferon, induziert, unerlässlich. Somit werden die Vermehrung und Aktivierung von T-Lymphozyten mit großer Selektivität, da NF-AT fast ausschließlich in T-Lymphozyten vorkommt, gehemmt ⁴². Dies erklärt auch die Tatsache, dass durch Cyclosporin hauptsächlich die zelluläre Immunreaktion, jedoch nicht die humorale, beeinflusst wird ⁴². Cyclosporin hat schlechte Bioverfügbarkeit. Bei oraler Verabreichung werden maximal 20% bis 50% der Dosis resorbiert, davon werden ca. 30% bei der ersten Passage durch die Leber inaktiviert. Die Halbwertszeit beträgt ca. 14 Stunden, die Inaktivierung und Metabolisierung geschehen zu 80% in der Leber und der Rest in der Niere, die Eliminierung geschieht über die Galle fäkal ⁴².

Wegen der unsicheren Bioverfügbarkeit sollten engmaschige Spiegelkontrollen durchgeführt werden, um eine therapeutische Plasmakonzentration zwischen 100 und 200 $\mu\text{g/l}$ zu gewährleisten.

Die häufigsten unerwünschten Nebenwirkungen sind Nephro- und Hepatotoxizität, Hypertrophie der Gingiva, Hirsutismus, arterielle Hypertonie, Ödeme und Hypercholesterinämie ^{42, 98}.

Tacrolimus (Prograf®)

Tacrolimus, chemische Formel $\text{C}_{44}\text{H}_{69}\text{NO}_{12}$, ein Makrolidlacton aus dem gram-positiven Bakterium *Streptomyces tsukubaensis* und wurde 1994 als Immunsuppressivum zugelassen. Tacrolimus greift spezifisch in die Aktivierung und Signaltransduktion von T-Lymphozyten ein, indem es mittels FK-binding-proteine an das Immunophilin, ein zytosolischer Rezeptor, bindet. Der neu gebildete Komplex lagert sich an das Calcineurin, eine Serin-Threonin-Phosphatase, an. Wie Cyclosporin, beeinflusst auch Tacrolimus lediglich die zelluläre Immunreaktion, ohne die Antikötpersynthese zu unterdrücken ^{42, 98}. Tacrolimus weist eine sehr variable Bioverfügbarkeit, daher sind engmaschige Spiegelkontrollen angesagt. Die optimale therapeutische Blutkonzentration liegt zwischen 3 und 15 $\mu\text{g/l}$. Die Elimination erfolgt hepatisch, die Ausscheidung über die Galle fäkal ⁴².

1.8.4. Neue Immunsuppressiva

Sirolimus (Rapamune®) und Everolimus (Certican®)

Sirolimus, chemische Formel $\text{C}_{51}\text{H}_{79}\text{NO}_{13}$, ein makrozyklisches Lacton, wird vom Streptomyzeten-Pilz *Streptomyces hygroscopicus* gewonnen. Zum ersten Mal wurde auf der Insel Rapa Nui gefunden, daher der Name Rapamycin.

Für den Wirkmechanismus von Sirolimus spielt das Protein mTOR (mammalian Target of Rapamycin) eine wichtige Rolle, indem Sirolimus mit dem mTOR einen Komplex eingeht und so die Signaltransduktion unterbindet, die eine Ausschaltung der Proteinsynthese der S6-Kinase und Inaktivierung des ribosomalen Proteins S6 zur Folge hat.

Everolimus, ein Rapamycin-Derivat, hemmt die Produktion von Wachstumsfaktoren für T-Lymphozyten⁹⁸.

Beide Wirkstoffe hemmen den Zellzyklus zwischen G₁ und S-Phase, was für die T-Lymphozyten eine Wachstumseinstellung und für die B-Zellen eine Antikörperproduktionseinstellung bedeutet. Gleichzeitig ist auch das Wachstum der glatten Muskelzellen betroffen¹⁰.

Die Tagesdosis beträgt 1 Mal 2 mg, die Dosisanpassung erfolgt wie bei den anderen Immunsuppressiva mittels laborchemischen Spiegelkontrollen.

Die wichtigsten Nebenwirkungen sind Knochenmarkdepression mit Änderung des Blutbildes, Hypertriglyceridämie und Hypercholesterinämie¹⁰.

1.8.5. Induktionstherapie

Die Induktionstherapie wird als eine sehr intensive Immunsuppression in den ersten 3 Monaten nach der Transplantation, da in dieser Zeit die Gefahr einer akuten Abstoßung am größten ist, definiert. Das Ziel einer Induktionstherapie ist das Verringern von Risiken einer möglichen akuten Abstoßung⁹⁸.

Laut europäischen Leitlinien ist eine Induktionstherapie in den ersten 3-6 Monaten nach einer Organtransplantation möglich und optional. Bei Verwenden dieser Therapie steigt jedoch auch das Risiko einer Überimmunsuppression und damit das Infektionsrisiko. Ob die Vorteile oder die Nachteile einer Induktionstherapie überwiegen, wird international kontrovers diskutiert. Laut Berichten der ISHLT erhalten weltweit circa 45% nach Organtransplantation eine Induktionstherapie¹⁶⁸.

Zu den Medikamenten, die für eine Induktionstherapie zur Verfügung stehen, gehören: die Antikörper OKT3, ALG und ATG, die äquivalent wirksam sind, sowie die humanisierten monoklonalen Antikörper gegen den IL-2 Rezeptor.

Monoklonale Antikörper OKT3

Der Monoklonale Antikörper OKT3 wird von den Mäusen gewonnen und ist hauptsächlich gegen den CD3-Komplex gerichtet. Der CD3-Komplex steht durch einige seiner vielen Proteine mit dem Antigenrezeptor von T-Lymphozyten in Verbindung. OKT3 bewirkt durch seine Bindung an den CD3-Komplex eine Reduzierung der im Körper zirkulierenden T-Lymphozyten sowie eine Änderung des T-Lymphozytenantigenrezeptors, der an CD3-Komplex bindet. Da die erstmalige Verabreichung von monoklonalen Antikörpern OKT3 zu Zytolyse und damit verbundener Freisetzung von Zytokinen und Kreislaufinstabilität

führen kann, ist der Einsatz von OKT3 nach LTx sehr eingeschränkt. Ferner wurde nach Verwendung von OKT3 ein Anstieg der Infektionsrate festgestellt ⁹⁸.

Poliklonales Antithymozytenglobulin ATG

Um ATG zu gewinnen, werden den Tieren menschliche Thymuszellen bzw. Lymphozyten injiziert, gegen die die Tiere Antikörper bilden. Diese werden dann isoliert und verwendet. Diese Antikörper sind fast ausschließlich gegen die Antigene gerichtet, die auf der Membran der T-Lymphozyten (CD3-, CD4- und CD8-Gene) oder an der Oberfläche von CD11b und CD18 vorkommen. Für die Wirkung der spezifisch gegen die T-Lymphozyten gerichteten ATG spielt der F_c-Rezeptor eine sehr wichtige Rolle, da er mehrere zur Lymphopenie führenden Prozesse wie Opsonisation und Phagozytose der T-Lymphozyten durch Makrophagen sowie Antikörper und Komplementfaktoren abhängige Zytolyse induzieren kann. Eine Studie konnte zeigen, dass die Verabreichung von ATG nach Organtransplantation eine Reduzierung der Fälle mit akuter Abstoßung bewirken kann ⁹⁸.

Humanisierte monoklonale Antikörper gegen den IL-2 Rezeptor

IL-2, wird auch T-Cell growth factor TCGF genannt, besteht aus 133 Aminosäuren und ist ein Peptidhormon der Interleukin-Klasse. IL-2 wird von aktiven T-Lymphozyten freigesetzt und dient der Proliferation und Aktivierung von T- und B-Lymphozyten. Diese Signaltransduktion kommt zustande, indem IL-2 an einen Rezeptor, der sich auf der T-Lymphozytenoberfläche befindet und aus drei Proteinen (CD25, CD122 und CD132) gebildet wird, andockt. Zwischen IL-2 und diesem Rezeptor, der aus drei Untereinheiten (α, β, γ) besteht, besteht eine große Affinität.

CD122 ist die β -Untereinheit und kommt mit der CD132, also die γ -Untereinheit, ständig auf der Zellmembran vor. CD25 hingegen wird erst dann exprimiert, wenn der T-Lymphozyt durch ein Antigen aktiviert wurde.

Der humanisierte CD25-Antikörper ist ein muriner monoklonaler Antikörper, der mit einem menschlichen Antikörper chimärisiert und gegen das CD25-Protein gerichtet ist. Dieser verhindert die Bindung des Wachstumsfaktors der T-Lymphozyten IL-2 an seinen Rezeptor und unterbindet damit die Proliferation und die Aktivierung von T-Lymphozyten ^{42, 98}. Anti-CD25-Antikörper, wie Daclizumab (Zenapax®) und Basiliximab (Simulect®), können wegen rascher Bildung von IgG-Antikörpern nur kurzfristig verabreicht werden, wobei der Einsatz von Anti-CD25-Antikörpern wahrscheinlich zur Verringerung der akuten Organabstoßungen führt ⁴².

1.9. Komplikationen der Lungentransplantation

1.9.1. Technisch-operative Komplikationen

Eine der häufigsten Komplikationen ist der Ischämie-Reperfusionsschaden. Hierbei handelt es sich um Schädigung des Endothels, die durch viele Faktoren hervorgerufen

wird. Zu den möglichen Faktoren gehört der Hirntod des Spenders, die Steigerung der vaskulären Permeabilität, die Freisetzung von Leukozyten, die Bildung von Sauerstoffmetaboliten, die Freisetzung von Inflammationsmediatoren, ein Spenderalter (< 21 Jahre oder > 45 Jahre), das Geschlecht und die Rasse sowie eine Raucheranamnese des Spenders ¹⁸³. Je länger die Ischämiezeit ist, umso häufiger treten diese Schäden auf und können bis ca. 15% aller Transplantate betreffen ¹⁷⁴. Klinisch äußert sich der Ischämieschaden durch Verschlechterung des Gasaustausches der transplantierten Lunge, Verschlechterung der Lungencompliance und Infiltrate im Lungenparenchym ^{64, 67}. Die Therapie ist in erster Linie supportiv und besteht aus Minimalisierung des Barotraumas, strenge Flüssigkeitsbalancierung und gelegentlich der Gabe von Stickstoffoxid. Jedoch treten die Ischämieschäden bei Verwendung der modernen Konservierungslösungen seltener auf ¹⁷⁴.

Die zweite Komplikation in diesem Bereich sind die Gefäß-Anastomosenstenosen in den ersten 48 Stunden nach LTx, von denen am häufigsten die Pulmonalvenenobstruktionen und die Pulmonalarterienstenosen beschrieben werden ⁶⁷. Aber auch die lebensgefährlichen Pulmonalvenenthrombosen kommen bei ca. 15% der Lungentransplantationen vor ^{Clark et al.}. Circa 38% der unter diesen Komplikationen leiden, sterben ²⁹. Die Therapie der Anastomosenstenosen bietet mehrere Optionen. Zuerst kann die Vasodilatation in Erwägung gezogen werden. Als Erweiterungsoption kommt eine Stentimplantation in Frage. Wenn diese beiden Optionen keinen Erfolg versprechen, muss dann eine Bypass-Operation erfolgen ⁶⁷.

Auch im Bereich der Bronchialanastomosen können Komplikationen auftreten. Die häufigsten sind Bronchialstenosen, Bronchialanastomoseninsuffizienz, Bronchomalazie und Bronchusdehiszenzen. Sie machen den größten Anteil der Atemwegkomplikationen aus und betreffen zwischen 15% und 24% der transplantierten Patienten ³⁴. Die typischen Symptome dieser Komplikationen sind rezidivierende Hypoxien und Infektionen. Die Therapie besteht darin, die Stenosen zu dilatieren, einen Stent zu implantieren oder operativ zu revidieren ⁶⁷.

1.9.2. Primäres Transplantatversagen

Primäres Transplantatversagen, wird auch akutes Transplantatversagen, Organdysfunktion und Posttransplantations-ARS genannt, nimmt laut ISHLT in den ersten 30 postoperativen Tagen mit 28,3% den ersten Platz der Todesursachen ein und macht nach einem Jahr nach der LTx 19,2% der Todesursachen aus ¹⁸⁶. Mögliche Ursachen für das Transplantatversagen sind Traumata der Spenderlunge, Konservierungsfehler, Reperfusionstechnik, Aspiration, Ischämiezeit, HLA-Mismatch und Komorbidität des Empfängers ¹⁸³.

Bei vorliegen eines Transplantatversagens treten Symptome wie pulmonale Hypertonie, Hypoxie und nicht kardial bedingte Ödeme auf ^{67, 183}.

Das primäre Transplantatversagen wird in vier Grade eingeteilt ¹⁸⁶:

Grad des Transplantatversagen	PaO ₂ /FiO ₂	Radiologische Infiltrate (pulmonales Ödem)
0	> 300	Ohne pathologischen Befund
1	> 300	Pathologischer Befund
2	200 bis 300	Pathologischer Befund
3	< 200	Pathologischer Befund

Tabelle 2: Einteilung des primären Transplantatversagen in vier Grade. Abkürzungen: PaO₂ (arterieller Sauerstoffpartialdruck), FiO₂ (inspiratorischer prozentualer Sauerstoffanteil)

1.9.3. Infektionen

Die bakteriellen, viralen und fungalen Infektionen stellen nach LTx eine große Gefahr für die Patienten dar und zählen zu den führenden Todesursachen. Sie können auf sehr verschiedene Art und Weise entstehen und können viele Umstände als begünstigende Faktoren haben. Sowohl die Intubation und die Beatmung des Spenders mit Beatmungsgeräten, die Intubation und die Beatmung des Empfängers, als auch die Operation selbst, setzen die frisch transplantierte Lunge großer Besiedlungsgefahr mit Keimen aus ^{67, 186}. Darüber hinaus können Infektionen auch durch Keimübertragung von dem Spender auf den Empfänger oder durch deszendierende Infektionen der oberen Atemwege des Empfängers, falls dieser chronische Infektion in sich trägt, entstehen. Auch latente Infektionen, die vor der LTx bei dem Empfänger vorhanden sind und durch sein kompetentes Immunsystem im Schach gehalten waren, nun unter Immunsuppression ausbrechen. Auch die bereits oben genannten operativ-technischen Komplikationen wie Reperfusionsschäden, primäres Transplantatversagen, Anastomoseninsuffizienz, Anastomosenstenosen, längere Ischämiezeiten mit Epithelschaden und Bronchialobstruktionen können zu Infektionen führen ^{34, 67}.

Aber allein aufgrund der Tatsache, dass der Patient jeden Tag zwischen 6000 und 7000 Liter Luft pro Tag einatmet, die möglicherweise mit Staub und Keimen kontaminiert ist, stellt angesichts des Umstandes, dass der Lymphabfluss, die mukoziliäre Clearance sowie der Hustreflex wegen der Denervation in der neuen Lunge unterbunden sind, eine für Infektionen prädisponierende Gefahr dar ³⁴.

In der ersten postoperativen Periode dominieren eher die nosokomialen bakteriellen Pneumonien und die Infektionen der oberen Atemwege, die eine Inzidenzrate zwischen 35% und 66% erreichen. Sie werden durch eine breite Palette an Keimen hervorgerufen, die häufigsten Erreger sind jedoch gramnegative keime (Klebsiella, hämophilus Influenzae und Pseudomonas aeruginosa), Staphylokokken, Enterokokken und Enterobakterien.

Die viralen Infektionen nehmen den zweiten Platz ein, wobei der Cytomegalievirus (CMV), gefolgt von Herpes-Simplex-Virus 1 und 2 (HSV), Humanes-Herpes-Virus 6,7 und 8 (HHV), Epstein-Barr-Virus (EBV) und der Varizella-Zoster-Virus (VZV) die häufigsten Verursacher einer Infektion sind. Andere Viren wie z. B. Respiratory-Cyncytial-Virus (RSV), Influenzaviren, Parainfluenzaviren, Rhinoviren und Adenoviren dürfen auf keinen Fall unterschätzt werden, denn sie verursachen signifikante Morbidität und Mortalität.

An der dritten Stelle kommen die fungalen Infektionen, die lebenslimitierend sein können. Am gefährlichsten sind die Aspergillen und die Candida-Spezies (*Candida albicans*). Die letzte relevante und hier zu nennende Infektionsquelle sind die *Pneumocystis carinii* und Mykobakterien.

Da die Infektionen von asymptomatischer Besiedlung, über Aspergillom, Bronchitis, Pneumonie bis generalisierter Candidose und Sepsis reichen und tödlich enden können, ist eine schnelle und effektive Therapie durch Virostatika, Antibiotika und Antimykotika unentbehrlich ⁶⁷. Aus diesem Grund ist mittlerweile die prophylaktische Gabe von Antibiotika bei Durchführen von als Standard zu sehen ⁶⁷.

1.9.4. Malignome

Die Zellentartung und die Entstehung von Neoplasien sind eine Herausforderung, mit der sich das Immunsystem lebenslang beschäftigen muss. Diese kommen in jedem Körper und in jedem Alter vor, sie werden jedoch durch das Immunsystem, wenn dieses funktionstüchtig ist, im Schach gehalten und eliminiert.

Im Falle der immunsupprimierten Patienten hat das Immunsystem seine Kompetenz zum großen Teil verloren. Daher sind die transplantierten Patienten unter Immunsuppression bezüglich Infektionen und Malignome besonders gefährdet. Die Studien haben gezeigt, dass 5 Jahre nach der Transplantation 13% der transplantierten Patienten Malignome nachweisen ³⁴. Laut ISHLT sind es sogar 5 Jahre nach der Transplantation 16% und 10 Jahre nach der Transplantation 32%. Die meisten dieser Malignome sind Hauttumore, genauer gesagt das Plattenepithelkarzinom (90%), wobei die Inzidenz bei transplantierten Patienten um das 65 bis 250-fache höher ist als in der Normalbevölkerung ³⁴. In den ersten 2 Jahren nach der LTx sind allerdings die lymphoproliferativen Tumore, die so genannten „Posttransplant-Lymphoproliferative Disorder“ (PTLD), am häufigsten und die Inzidenz ist bei transplantierten Patienten um das 58-fache höher als in der Normalbevölkerung ³⁴. Für die vermehrte Entstehung dieser Tumore spielen einige Faktoren, wie z. B. virale Infektionen und Menge des übertragenen Lymphgewebes, wichtige Rolle.

Auch andere Tumore, wie Tumore des Leber-Gallen-Bereiches, Nierentumore ^{34, 67, 148} und das Bronchialkarzinom, insbesondere bei Patienten mit IPF und COPD ⁶⁷, sind nach Transplantationen häufiger zu beobachten.

Im ersten postoperativen Jahr machen laut ISHLT die Malignome 1,6% der Todesfälle aus, nach zehn Jahren sind es sogar 2,3%. Alle Malignome machen insgesamt 9,3% der Todesfälle aus ¹⁸⁶.

1.9.5. Nebenwirkungen der Immunsuppression

Da Immunsuppressiva nach LTx intensiv und lebenslang eingenommen werden müssen, treten im Verlauf nach der Transplantation mehrere, zum Teil lebensbedrohliche Nebenwirkungen und Erkrankungen auf. Zu den häufigsten Nebenwirkungen zählt die arterielle Hypertonie (nach 1 Jahr bei etwa 36%, nach 5 Jahren bei ca. 70%), wegen der Nephrotoxizität vieler Immunsuppressiva die Niereninsuffizienz (nach 1 Jahr bei etwa 8%, nach 5 Jahren bei ca. 28%), Diabetes mellitus (nach 1 Jahr bei etwa 20%, nach 5 Jahren bei ca. 30%), wegen der chronischen Einnahme von Glucocorticoiden Osteoporose bei 20% bis 30% der Patienten, wegen der Neurotoxizität von Tacrolimus und Cyclosporin Enzephalopathien, Verwirrtheitszustände, Insult, Sehstörungen und Vaskulitis ^{67, 174}.

Es werden aber auch periphere Neuropathien mit Parästhesie, gastrointestinale Störungen sowie Ösophagusreflux beschrieben ⁶⁷.

1.9.6. Akute Abstoßung

In der neu transplantierten Lunge herrscht eine sehr hohe immunologische Aktivität, weil sie einerseits als Fremdkörper vom Immunsystem angegriffen wird, auf der anderen Seite ist sie verschiedenen pathogenen Keimen und Stoffen aus der Atemluft ausgesetzt, was wiederum die immunologische Aktivität hochfährt. Die akute Abstoßung ist eine der häufigsten Komplikationen nach LTx und wird im postoperativen Verlauf bei bis zu 75% der Patienten, auch wenn nur für eine Episode, festgestellt.

Bei der akuten Abstoßung handelt es sich um einen zellulären Immunprozess und kann allein in den ersten drei postoperativen Monaten 40% der Patienten betreffen. Kann aber auch zu einem späteren Zeitpunkt auftreten ⁶⁷.

Klinisch macht sich die akute Abstoßung durch folgende Symptome bemerkbar ⁶⁷:

- Unspezifische Symptome: Unwohlsein, Müdigkeit, Husten und Fieber
- Dyspnoe und Engegefühl im Thorax
- Hypoxämie
- Abfall der 1-Sekundenkapazität (FEV₁) um mehr als 5%-10%
- Neue Infiltrate in Röntgen-Thorax oder CT-Bildverfahren
- Erhöhung der Entzündungsparameter (CRP) und Leukozyten

Die akute Abstoßung ist eine der wesentlichen Komplikationen nach LTx, daher muss sie frühzeitig diagnostiziert und therapiert werden ¹⁷⁴. Laborchemisch kann die akute Abstoßung nicht diagnostiziert werden, viel mehr benötigt man invasive Verfahren wie die Bronchoskopie, mit deren Hilfe man die Lungenschleimhaut betrachtet,

bronchoalveoläre Lavage durchführt und Gewebebiopsien entnimmt. Gerade diese sind wegweisend und können die Diagnose sichern, weil die Diagnose nach den Kriterien der ISHLT histologisch eingeteilt wird und auf Nachweis von perivaskulären und/oder peribronchiolären Lymphozytenmanschetten basiert ¹⁷⁴. Die bronchoalveoläre Lavage weist im Falle einer Abstoßung eine Eosinophilie, Lymphozytose sowie zähweises Sekret auf, das diagnostische Mittel der ersten Wahl ist jedoch die transbronchiale Biopsie ⁶⁷. Weitere diagnostische Möglichkeiten sind die Heimspirometrien mittels Mikrospirometer sowie Messungen des exhalieren Stickoxides als Marker für Atemwegentzündungen ¹⁷⁴. Die Therapie der akuten Abstoßung besteht aus der Gabe hochdosierter Steroide für drei Tage und gefolgter Erhöhung der Immunsuppressiva-Dosis ^{67, 174}. Diese Therapie ist unentbehrlich, sonst riskiert man möglicherweise die Entstehung des Bronchiolitis Obliterans Syndroms.

1.9.7. Chronische Abstoßung / Bronchiolitis obliterans (BO)

Die chronische Abstoßung, auch Bronchiolitis obliterans genannt, wurde zum ersten Mal 1984 an der Stanford University, wegen Abnahme des FEV₁-Wertes, beschrieben und stellt das größte Problem für das Langzeitüberleben dar. Dieser Prozess ist charakterisiert durch intensive Fibrose und Narbenbildung, die hauptsächlich die kleinen Atemwege betreffen und sie progredient obliterieren und Ventilationsstörungen hervorrufen ⁴⁷. In den großen Bronchien manifestieren sich dann aufgrund der schlechten Belüftung Superinfektionen und Bronchiektasien.

BO tritt oft in Herden auf, die miteinander nicht konfluieren. Diese Tatsache führt dazu, dass oft die BO-Herden der Biopsie entgehen und die Diagnose bleibt aus.

Der Pathomechanismus der BO ist nicht vollständig geklärt, es gibt jedoch prädisponierende Faktoren, die ihre Inzidenz beeinflussen. Die Entstehung von zytotoxischen Antikörpern gegen HLA-Antigene des Spenders, wiederholte akute Abstoßungen, rezidivierende virale Atemwegsinfektionen, CMV-Infektionen und lange Ischämiezeiten können BO begünstigen.

Am Anfang der BO kommt es aus alloimmunen und nicht alloimmunen Gründen zu lymphozytären Infiltraten in der Atemwegsubmukosa, die dann die Basalmembran durchbrechen und ins Epithel gelangen. Die Inflammation ruft eine Epithelnekrose hervor und legt die Basalmembran frei. Die freigelegte Basalmembran verursacht ihrerseits eine Intensivierung der entzündlichen Prozesse und lockt größere Herden von Entzündungszellen, wie neutrophile Granulozyten, her und verstärkt die Freisetzung der Zytokine. Auch die Sezernierung vom Exsudat aus dem betroffenen Bereich nimmt zu, was wiederum Fibroblasten und Myofibroblasten stimuliert, die Granulationsgewebe im Lumen bilden. Die Bildung von neuem Gewebe im Lumen kann so intensiv sein, dass es den ganzen Lumen einnimmt und ihn vollständig verschließt ⁴⁷.

Die Entwicklung der BO ist nicht vorhersagbar. In manchen Fällen hat die Krankheit einen langsamen und konstanten Verlauf mit konstanter Verschlechterung der Ventilation und der Lebensqualität, in anderen Fällen verläuft sie fulminant und erreicht sehr rasch ihren Höhepunkt. In manchen Fällen verläuft sie sogar mit BO-freien Intervallen, nach denen intensive Krankheitsausbrüche folgen ⁴⁷.

Im ersten postoperativen Jahr entwickeln ca. 18%, nach drei Jahren ca. 58% und nach fünf Jahren ca. 75% der Patienten BO. Um die 30% der transplantierten Patienten versterben an BO ^{47, 174, 186}.

Die Diagnosestellung der BO gestaltet sich nur schwer, da die Erkrankung schubartig und inhomogen auftreten kann, was für die Biopsieentnahme ein Problem darstellt. Oft gelingt die sichere Diagnose erst im fortgeschrittenen Stadium ^{174, 186, 47}.

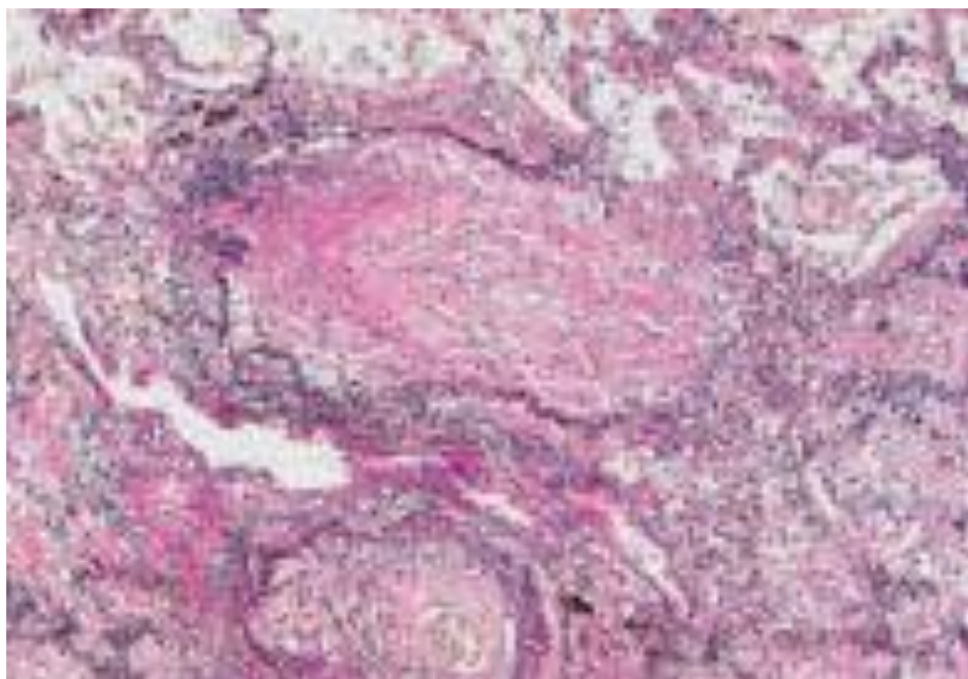


Abbildung 2:

Chronische Abstoßung einer transplantierten Lunge (Bronchiolitis obliterans). Die Abbildung zeigt einen Querschnitt durch einen Bronchiolus, der durch Granulationsgewebe verschlossen wurde. Man erkennt den Verlust des Epithels und die freiliegende Basalmembran, auch das Gefäß zeigt deutliche Zeichen lymphozytärer Wandinfiltration ¹⁷⁴. (Elastica van Gieson, 150, Annette Boehler).

1.9.8. Bronchiolitis-Obliterans-Syndrom (BOS)

Im Jahre 1993 wurde der Begriff Bronchiolitis-Obliterans-Syndrom (BOS) eingeführt, nachdem es Verständnis- und Nachweisbarkeitsschwierigkeiten der Bronchiolitis obliterans (BO) gab. Diese Einführung folgt das Ziel ein System zu etablieren, das verständlich, standardisiert, spezifisch und sensitiv ist. Außerdem muss es eine leicht anwendbare Klassifikation der Atemwegserkrankungen nach sich ziehen, die nicht auf phytopathologischen Untersuchungen, sondern auf diagnostischen Verfahren, die allen Pneumologen zur Verfügung stehen, basiert.

Der Diagnosesicherung vom BOS liegt hauptsächlich ein diagnostischer Parameter der Pneumologie zugrunde, nämlich die Einsekundenkapazität (FEV_1)^{28, 47}. Das heißt, BOS wird als chronische Abstoßung interpretiert, die eine Organdysfunktion hervorruft und für die allerdings keine histologische Bestätigung vorliegt⁴⁷. Sollte die Organdysfunktion durch einen histologisch-pathologischen Befund zu erklären sein, spricht man nicht von BOS, sondern von der Bronchiolitis obliterans (BO)⁴⁷.

Definitionsmäßig liegt BOS vor, wenn die Einsekundenkapazität (FEV_1) um mehr als 20%, verglichen mit den höchsten zwei postoperativen Werten, die in einem Mindestabstand von drei Wochen gemessen wurden, sinkt. Da die Einsekundenkapazität (FEV_1) hauptsächlich versucht eine Obstruktion der Atemwege zu detektieren, ist bei Sinken der (FEV_1) um mehr als 20% die Diagnose BOS und damit eine Organdysfunktion nahezu sicher. Falls die (FEV_1) nur um 10% sinkt, wird dieser Umstand als „mögliches BOS“ genannt^{47, 174, 190, 192}.

Das zweite Kriterium für die Diagnose BOS ist der Ausschluss von anderen Erkrankungen, die eine Verschlechterung der Lungenfunktion verursachen können, dazu gehören Infektionen, akute Abstoßung und operativ-mechanisch bedingte Atemwegstenosen.

Die Pathogenese von BOS ist bis heute nicht vollständig geklärt. Man geht allerdings davon aus, dass der Hauptgrund für die Entstehung von BOS die initiale alloimmune und nicht alloimmune Schädigung des Endothels ist. Nach dieser Epithelschädigung setzen eine starke Entzündung sowie eine ineffektive Regeneration des Epithels ein, die aberrierende Heilungsmechanismen und bronchioläre Narbenbildung nach sich ziehen¹⁷⁴.

Als mögliche Triggermechanismen für BOS werden heutzutage die akute Abstoßung und die viralen Infektionen der Atemwege, vor allem CMV, RS-, Adeno- und Parainfluenzaviren, gesehen. Aber auch die Non-Compliance der Patienten soll eine wichtige Rolle spielen¹⁷⁴.

Aktuell beträgt die Prävalenz von BOS bei Patienten, die die ersten drei Monate nach der LTx überlebt haben, 50%. In den ersten fünf postoperativen Jahren steigt die Zahl der betroffenen Patienten auf 60%, in den ersten neun Jahren sogar auf 90% an^{48, 174}. Damit ist BOS eine der Hauptursachen von Morbidität und Mortalität bei lungentransplantierten Patienten^{7, 48, 74}. Wann und ob BOS auftritt, ist nicht vorhersehbar und schwankt sehr von Patient zu Patient¹⁷⁴.

Bis jetzt gibt es keine befriedigende Therapie für BOS. Es wird durch Erhöhung der Immunsuppressionsdosis versucht, die aktive bronchoalveoläre Inflammation zu unterdrücken. Die Retransplantation bleibt aber immer noch die letzte therapeutische Maßnahme¹⁷⁴.

1.9.9. Versagen des Transplantates und mögliche Retransplantation

Auch, wenn die Langzeitergebnisse nach LTx insgesamt besser geworden sind, muss sich ein Anteil der transplantierten Patienten wegen Organversagen und Organdysfunktion, wie der Fall bei BO und BOS ist, einer neuen LTx unterziehen, weil sie oft die einzige Therapieoption darstellt^{19, 71, 106}.

Da die Zahl der Retransplantationen weltweit anstieg, wurde 1991 das Register für pulmonale Retransplantationen (pulmonary retransplantat registry) gegründet. Dieses veröffentlichte Einflussfaktoren und Kriterien für das Verbessern des Überlebens nach Retransplantationen. Obwohl die Retransplantation in vielen Fällen die einzig mögliche Therapieoption ist, wird sie mit gutem Grund international kontrovers diskutiert. Ein Jahr nach der Retransplantation beträgt das Überleben 47%, nach zwei Jahren sind es 40% und nach drei Jahren nur noch 33%. Verglichen mit den Ergebnissen der Ersttransplantation sind die Ergebnisse deutlich schlechter ⁷¹.

Dazu kommen der allgemein herrschende Organmangel und die Verlängerung der Wartezeit, die die Todesrate der wartenden Patienten erhöht. Daher muss die Indikation für eine Retransplantation streng gestellt werden ^{19, 186}.

1.10. Kontrolluntersuchungen und Nachsorge nach LTx

Um den Erfolg der LTx zu sichern und Infektionen und Abstoßungsreaktionen frühzeitig zu entdecken und zu therapieren, müssen die Patienten intensiv überwacht werden. Neben ambulanten und stationären Behandlungen in der Klinik, müssen die Patienten mit dem Hausarzt und den Pneumologen eng verbunden werden.

Außerdem werden die Patienten aufgeklärt, sich bei Änderungen des Gesundheitszustandes, insbesondere im Thorax- und Atemwegsbereich, ohne Verzögerung in der Transplantationsambulanz zu melden ⁶⁷.

Die Nachkontrollen beinhalten:

- Ausführliche Anamnese
- Klinische Körperuntersuchung
- Laborchemische Kontrolle (CRP, Leukozyten)
- Bestimmung des Immunsuppressivspiegels
- CMV-PCR zur Früherkennung von CMV-Infektionen
- Lungenfunktionsuntersuchungen und Belastungstests
- In regelmäßigen Intervallen Bronchoskopie mit transbronchialen Biopsien und Lavage
- Röntgen-Thorax und CT

Über Untersuchungsintervalle sowie Untersuchungsumfang entscheiden die Untersuchungsbefunde und der Gesundheitszustand des Patienten ¹⁹.

1.11. Aktuelle Überlebensrate und Einflussfaktoren nach LTx

Weltweit werden jährlich circa 2000 Lungen transplantiert, davon ca. 250 in Deutschland und über 40 in Klinikum Großhadern. Über die jährlichen Zahlen der LTx, deren Verlauf, Entwicklung, Erfolg und Misserfolg wird von der ISHLT berichtet.

Dem 22. Jahresbericht der ISHLT für das Jahr 2005 zu entnehmen, haben bis 2005 weltweit nach drei Monaten 86%, nach einem Jahr 76%, nach drei Jahren 60%, nach fünf Jahren 49% und nach zehn Jahren 24% der transplantierten Patienten überlebt ¹⁶⁷.

Schon im 26. Jahresbericht der ISHLT für das Jahr 2009 waren die Überlebensraten wie folgt: bis 2009 haben weltweit nach drei Monaten 87%, nach einem Jahr 78%, nach fünf Jahren 50% und nach zehn Jahren 26% der transplantierten Patienten überlebt ¹⁸⁶. Es ist festzustellen, dass das Langzeitüberleben nach LTx, auch wenn nur geringfügig, immer

besser wird. Dank besseren postoperativen Managements ist gerade im ersten postoperativen Jahr die beste Verbesserung der Überlebensrate festzustellen ¹⁸⁶.

In erstem postoperativem Monat waren die Haupttodesursachen die akute Transplantatversagen, akute Abstoßung, kardiovaskuläre und operative Komplikationen und Infektionen ¹⁶⁸.

In erstem postoperativem Jahr nach der LTx nimmt die Bedeutung der Infektionen mit 38% an Todesursachen zu, während die Gefahr einer akuten Abstoßung und des Transplantatversagens abnimmt ¹⁶⁸.

Ab dem zweiten postoperativen Jahr nach der LTx sind BO und BOS mit 31% die dominantesten Todesursachen, während Infektionen 17% und Malignome 13% ausmachen. Damit sind BO und BOS der wichtigste limitierende Faktor für das Langzeitüberleben ¹⁶⁸.

Als mögliche Einflussfaktoren, die am Entstehen von BO und BOS, akuter Abstoßung und Transplantatversagen teilhaben können, werden folgende Punkte in Betracht gezogen ^{47, 67, 167, 189}.

- Grunderkrankungen, Geschlecht und Alter des Empfängers
- Todesursache und Organallokation des Spenders
- Operationsverfahren
- Transplantationsart (SLTx, DLTx)
- Ischämiezeit
- Prä- und postoperative Infektionen, vor allem CMV-Infektionen

1.12. Fragestellung

Ziel dieser Promotionsarbeit war die Erstellung, Fortführung und Analyse einer Datenbank, in der alle Patienten, die am Klinikum der Universität München Campus Großhadern, Munich-Lung-Transplant-Group (MLTG), einer Lungentransplantation unterzogen wurden, erfasst werden.

Die anschließend durchgeführte Analyse und Auswertung der Daten sollten zur Klärung folgender Fragen beitragen:

1- Welchen Einfluss verschiedene Immunsuppressiva-Kombinationen mit Mycophenolat Mofetil (MMF) und Tacrolimus (FK506) auf das Auftreten von akuter Abstoßung und Bronchiolitis-Obliterans-Syndrom (BOS) haben?

2- Welchen Einfluss verschiedene Immunsuppressiva-Kombinationen mit Mycophenolat Mofetil (MMF) und Tacrolimus (FK506) auf das Langzeitüberleben nach Lungentransplantation (LTx) haben?

2. Methodik und Statistik

2.1. Studiendesign

Zwischen Oktober 1991 und August 2008 waren insgesamt 354 Patienten am Klinikum der Universität München Campus Großhadern, Munich-Lung-Transplant-Group (MLTG), lungentransplantiert. Alle Patienten wurden retrospektiv bzw. prä- und postoperativ in einer Datenbank erfasst. Die Follow-up-Daten wurden bis einschließlich 31.08.2008 gesammelt.

Von allen Patienten wurden folgende Daten erhoben:

- Spender: alle Spenderdaten sind den Eurotransplant-Protokollen, den sog. Necro-Lungs, entnommen. Dabei wurde untersucht: Geschlecht, CMV-Status, Alter bei Tod, Ischämiezeit, Body-Mass-Index, Beatmungszeit, Werte der letzten Blutgasanalysen vor der Explantation (Horovitz-Index), Konservierungslösung und Todesursache.
- Empfänger: Alter und Geschlecht bei Transplantation, Grunderkrankung und Transplantationsindikation, CMV-Status, Body-Mass-Index, Geschlecht, Wartezeit, HU-Listung, HLA-Typisierung und allgemeinmedizinische Informationen (Infektionen, Raucheranamnese, Diabetes mellitus, Traumata und Operationen).
- Operationsverfahren und Transplantationsart: Sternotomie, Thorakotomie, SLTx oder DLTx.
- Operativ-technische Daten: CMV-Mismatch, Ischämiezeit des Transplantates, HLA-Mismatch, intra-, peri- und postoperativer Verlauf, postoperative Immunsuppression, intensivmedizinischer und stationärer Aufenthalt, postoperative Komplikationen und Todesursache.
- Diagnostische Verfahren und laborchemische Befunde: Bronchoskopie, bronchoalveoläre Lavage, transbronchiale Biopsie, Lungenfunktion und Routinelabor.

2.2. Statistik

Für die statistischen Berechnungen der für die Arbeit relevanten Parameter wurden insgesamt fünf Gruppen gelegt, die dann mit einander verglichen wurden.

Statistische Berechnungen wurden mit der SPSS-Software, Version 16.0 für Windows (SPSS Inc., Chicago IL, USA) und der Excel-Software für Microsoft Office, Version 2007 durchgeführt.

Für Überlebensanalysen bzw. zur Berechnung von Intervallen (z.B. BOS-Freie Zeit) wurde die Kaplan-Meier-Methode angewendet. Hier wurden Gruppen mit dem log-rank-Test verglichen. Eine Signifikanz wurde bei Werten von $p < 0,05$ angenommen.

Bei Häufigkeitsvergleichen der demografischen Daten und zwischen zwei Gruppen wurden als Auswertungsverfahren der Chi-Quadrat-Test oder der exakte Test nach Fisher (bei zu erwartender Anzahl kleiner 5) gewählt. Unterschiede wurden als signifikant bewertet, wenn der Wert für das Signifikant-Niveau $p < 0,05$ war.

In den Abbildungen und Tabellen werden alle Ergebnisse als Absolutwerte bzw. als Mittelwerte \pm SEM (Standardabweichung) angegeben. Wo möglich wurden 95%-Konfidenzintervalle (95%CI) aufgeführt.

Die auf diesem Wege herausgefundenen Risikofaktoren für akute Abstoßung, BOS und verringerte Überlebenswahrscheinlichkeit wurden in univariaten COX-Regressionen geprüft und dann in multivariaten COX-Regressionen auf ihre Neutralität getestet. Als statistisch signifikant wurden Werte mit einem $p < 0,05$ bewertet.

2.3. Definitionen

2.3.1. CMV-Mismatch

Der CMV-Mismatch bezeichnet den Umstand, wenn Empfänger und Spender unterschiedlichen CMV-Status, z. B. Spender positiv und Empfänger negativ, haben. Der CMV-Status der am Klinikum Großhadern transplantierten Empfänger wurde durch das Max von Pettenkofer-Institut der Ludwig-Maximilians-Universität München erhoben, der CMV-Status des Spenders wurde den Eurotransprotokollen entnommen.

Insgesamt sind vier Kombinationen möglich:

Empfänger positiv/Spender negativ (E+/S-), Empfänger und Spender positiv (E+/S+), Empfänger und Spender negativ (E-/S-) und Empfänger negativ/Spender positiv (E-/S+). Wobei die Kombination Empfänger negativ/Spender positiv (E-/S+) eine Hochrisikokombination ist.

Mögliche CMV-Kombinationen	Spender-CMV-Status	
Empfänger-CMV-Status	Spender positiv (S+)	Spender negativ (S-)
Empfänger negativ (E-)	E- / S+	E- / S-
Empfänger positiv (E+)	E+ / S+	E+ / S-

Tabelle 3: Mögliche CMV-Kombinationen. CMV = Cytomegali-Virus

2.3.2. Ischämiezeiten

Das Zeitintervall zwischen dem Ende der letzten Organdurchblutung während der Explantation bei Spender und der Reperfusion nach der Implantation beim Empfänger wird als Ischämiezeit definiert.

Die für Lungentransplantate spezifische Ischämiezeit variiert je nach Literatur und Transplantationszentrum zwischen sechs und zwölf Stunden, der allgemeingültige Wert ist jedoch von sechs bis maximal acht Stunden ^{33, 92}.

Wenn bei einem Patienten eine DLTx durchgeführt wird, wird der sich aus beiden Ischämiezeiten, die jeweils durch die Explantation des einzelnen Lungenflügels entsteht und durch zwei geteilt wird, sich ergebende Wert berücksichtigt, für die SLTx wird die reine Zeit, die für diesen Lungenflügel gebraucht wurde, herangezogen.

Sämtliche Ischämiezeiten stammen den Eurotransplant- und Operationsprotokollen und den Arztbriefen.

2.3.3. HLA-Mismatch

Für die Kodierung des HLA-Systems (human leucocyte antigen system) ist das an mehreren Orten (HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DR, HLA-DQ und HLA-DP) auf dem Chromosom 6 lokalisierte MHC-System (Major histocompatibility complex system) verantwortlich.

Das HLA-System ist für die Funktion des humanen Immunsystems von zentraler Bedeutung und ist unter anderem für die Histokompatibilität, d. h. für die Gewebeunverträglichkeitsreaktionen, zuständig.

Diese Reaktionen werden durch das MHC-Peptid-Komplexe des Spenders, die im Empfängerorganismus nicht vorkommen und als Fremd identifiziert werden, ausgelöst, wenn sie im Empfängerkörper zirkulieren ⁴.

Für die LTx sind die beiden Klassen I-Antigene (HLA-A und HLA-B) und II-Antigene (HLA-DR) des Spenders und des Empfängers von klinischer Relevanz. Sowohl die Spender- als auch die Empfängerlymphozyten werden zur Analyse dieser Gene herangezogen ⁴.

Die entsprechenden Untersuchungen bei Empfänger wurden zum Teil durch das Labor für Immungenetik des Doktor von Haunerschen Kinderklinik an der Ludwig-Maximilians-Universität München, zum Teil durch die Abteilung für Transfusionsmedizin, Hämostaseologie und Immungenetik des Klinikums Großhadern an der Ludwig-Maximilians-Universität München, durchgeführt. Die Spenderdaten wurden den Eurotransplant-Protokollen entnommen.

Das Phänomen, wenn Spender- und Empfänger-HLA-Typen Unterschiede aufweisen, wird als HLA-Mismatch bezeichnet.

Die Zahl der zwischen Spender und Empfänger nicht übereinstimmenden HLA-Gene (Es dürfen maximal sechs Gene abweichen) wurde gemäß Empfehlungen der European Federation of Immunogenetics bestimmt ⁹⁰.

2.3.4. Immunsuppression

Der in dieser Arbeit verwendete Begriff „Immunsuppression“ bezieht sich lediglich auf die den Patienten nach LTx dauerhaft verabreichten Tripelimmunsuppressions-Kombinationen. Eventuelle Änderungen der Tripelkombinationen innerhalb der ersten sechs Monate, z. B. wegen Nebenwirkungen oder Unverträglichkeiten, wurden ins Protokoll aufgenommen und als Primärimmunsuppression betrachtet.

Veränderungen, die erst ab dem siebten Monat nach LTx verordnet wurden, wurden in den Überlebensfunktionen nach Kaplan-Meier durch Zensierung gemäß Änderungszeitpunkt berücksichtigt.

Relevante Änderungen lagen für die Gruppe I (Prednisolon, Cyclosporin, Azathioprin) und Gruppe II (Prednisolon, Cyclosporin, Mycophenolat Mofetil) vor.

2.3.5 Todesursachen

Die Todesursachen wurden in sieben Gruppen eingeteilt: Kardiovaskuläre Todesursachen, Infektionen/Multiorganversagen, BOS, BOS-Freie Lungenerkrankungen, Tumor/Hämatologie, sonstige Todesursachen und unbekannte Todesursachen.

2.3.6 Akute Abstoßung A und B und deren Klassifikation

Akute Abstoßung A

Nachdem 1990 durch die ISHLT eine internationalgültige Klassifikation für die akute Abstoßung von Lungentransplantaten eingeführt und im Jahre 1995 in Form der -Revised working formulation for classification and grading of lung allograft rejection- modifiziert wurde, wird die akute Abstoßung nach 40-facher Vergrößerung der histopathologischen Befunde diagnostiziert und klassifiziert.

Dabei basiert die Klassifikation auf das Auftreten und die Intensität septaler, perivaskulärer, interstitieller und intraalveolärer mononukleären Infiltrate ^{152, 187}.

Dabei wird die akute Abstoßung je nach Ausprägung in folgende Stadien (A0, A1, A2, A3 und A4) unterteilt ^{152, 187}.

Grad	Histologische Beschreibung
A0	Keine akute Abstoßung: kein Nachweis mononukleärer Leukozyteninfiltrate, Nekrosen oder Hämorrhagien.
A1	Minimale akute Abstoßung: nur vereinzelte mononukleäre Leukozyteninfiltrate im Lungenparenchym. Blutgefäße, insbesondere Venulen, sind von 2-3 Zellschichten, die in einem Ring aus plasmazellähnlichen Leukozyten besteht und um die perivaskuläre Adventitia lokalisiert ist, umgeben.
A2	Mild akute Abstoßung: regelmäßige, schon im Mikroskop unter geringer Vergrößerung sichtbare, perivaskulär oder subendothelial gelegene mononukleäre Leukozyteninfiltrate insbesondere bei Venulen und Arteriolen. Die Infiltrate bestehen aus aktivierten Lymphozyten, eosinophilen Granulozyten, plasmazelleähnlichen Lymphozyten, kleinen runden Lymphozyten und stehen oft mit Endothelhyperplasie in Assoziation.
A3	Moderate akute Abstoßung: charakteristische, dichte, perivaskulär-mononukleäre Leukozytenmanschetten überwiegend um die Venulen und Arteriolen. Sie sind regelrecht mit Endothelitis und Ausbreitung des Zellinfiltrats in die Alveolen und Alveolar-Septen assoziiert. Im Alveolarraum kommt es üblicherweise zu Anhäufung von Alveolarmakrophagen.
A4	Schwere akute Abstoßung: hier kommen diffuse, perivaskuläre, septale, intraalveoläre und mononukleäre Leukozyteninfiltrate zur Erscheinung. Dabei sind die Pneumozyten schwer beschädigt. Das Geschehen ist assoziiert mit vermehrten Makrophagen und neutrophilen Granulozyten. Zusätzlich können Parenchymnekrosen, Hämorrhagien und nekrotisierende Vaskulitis beobachtet werden.

Tabelle 4: Stadien der akuten Abstoßung A. (Quelle: ISHLT)

Akute Abstoßung B

Akute Abstoßung B, auch Atemwegentzündung genannt, wird analog zur akuten Abstoßung A in insgesamt fünf Stadien (B0, B1, B2, B3 und B4) eingeteilt.

Im Jahre 2007 ist eine aktualisierte Version, die Revision of the 1996 working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of lung rejection, durch die ISHLT anerkannt und wird als Abstoßung B-Klassifikation verwendet ^{152, 187}.

Die akute Abstoßung B wird in folgende Stadien (B0, B1, B2, B3 und B4) eingeteilt ^{152, 187}.

Grad	Histologische Beschreibung
B0	Keine Atemwegentzündung: eine Atemwegentzündung ist nicht nachweisbar.
B1	Minimale Atemwegentzündung: vereinzelt verteilte, mononukleäre Leukozyten in der Submukosa der Bronchien und Bronchiolen.
B2	Milde Atemwegentzündung: das Lumen umgebendes dichtes Band mononukleärer Leukozyten mit gelegentlich auftretenden eosinophilen Granulozyten in der Submukosa von Bronchien und Bronchiolen. Es sind vermehrt Epithelzellnekrosen und Apoptosen zu sehen.
B3	Moderate Atemwegentzündung: auffällige, dichte Ringe mononukleärer aktivierter Lymphozyten, Leukozyten und eosinophiler Granulozyten in der Lamina propria der Bronchien und Bronchiolen. Häufig werden Epithelzellnekrosen, Apoptosen, Satellitosen (Ansammlungen von Neurogliazellen an Neuronen) und Lymphozytenmigrationen durch das Endothel beobachtet.
B4	Schwere Atemwegentzündung: dichtes Band mononukleärer aktivierter Lymphozyten, Leukozyten und eosinophiler Granulozyten in der Lamina propria von Bronchien und Bronchiolen. Gleichzeitig kommt es zur Ablösung des Epithels von der Basalmembran mit epithelialen Ulzerationen und fibrinös-eitrigem Exsudat aus Epithelzellen und neutrophilen Granulozyten.

Tabelle 5: Stadien der akuten Abstoßung B. (Quelle: ISHLT)

2.3.7. Bronchiolitis obliterans (BO)

Bronchiolitis obliterans, auch als Abstoßung C bezeichnet.

Der BO liegt eine destruierende Entzündung, die von thromboseartiger Organisation des bronchioalveolären Exsudats, das mit der Zeit in Granulationsgewebe umgewandelt wird, begleitet. Dieses Granulationsgewebe gewinnt stufenweise an Masse und führt zur Verlegung des Bronchiallumens. Die betroffenen Areale werden immer größer, indem die Entzündung benachbarte, noch gesunde Gebiete umfasst. Am Ende entsteht das Krankheitsbild der BO mit Bronchopneumonie, die als chronische Abstoßung der transplantierten Lunge gesehen wird ^{8,191}.

Histologisch kommen eosinophile hyalin-fibrinöse Plaques in der Submucosa von kleinen Atemwegen mit Teil- oder Vollverlegung der Lumina zum Erscheinen. Das hierdurch sklerosierende Gewebe kann zur Zerstörung der glatten Muskulatur in der Bronchialwand oder zu seiner Ausbreitung in das peribronchiale Gewebe führen. Ferner können zusätzlich Mukostasen und/oder schaumige Histiozyten in den distalen Lufträumen vorkommen^{15, 21, 187,189}.

Bis 2006 wurde die BO in aktive und inaktive BO eingeteilt. Von dieser Einteilung ist man abgekommen und wird seit 2006 wie folgt eingeteilt:

- C0: kein Anhalt für BO in der Biopsie
- C1: BO in der Biopsie nachweisbar

Für die Diagnose der BO ist die Biopsie insensitiv, daher wird bevorzugt die funktionelle Einteilung von BOS herangezogen¹⁸⁷.

2.3.8. Bronchiolitis-Obliterans-Syndrom (BOS)

Nachdem die Diagnose der BO histologisch nur schwer zustellen war, wurde 1991 der Begriff BOS und seine Klassifikation eingeführt, um ein Klassifikationssystem nach LTx zu etablieren, das nicht auf histologischen Befunden der Atemwegerkrankungen basiert, spezifisch und sensitiv ist und zur Diagnosestellung einfache, nicht invasive Untersuchungsverfahren, die allen Transplantationszentren zur Verfügung stehen, benötigt⁴⁷.

Der Begriff BOS findet Verwendung, wenn eine progrediente obstruktive Erkrankung der Atemwege, die höchstwahrscheinlich auf eine chronische Abstoßung zurückzuführen ist, vorliegt.

Im Gegensatz wird die Diagnose BO gestellt, lediglich wenn der entsprechende histologische Befund nachzuweisen ist⁴⁷.

Die Diagnose BOS wird gemäß Richtlinien und Definitionen der ISHLT, basierend als Hauptparameter auf eine signifikante Senkung der Einsekundenkapazität (FEV₁), gestellt⁴⁷.

Der aktuelle Einsekundenkapazitäts-Wert (FEV₁) wird mit dem Mittelwert der letzten zwei besten Einsekundenkapazitäts-Werten (Best FEV₁), die in einem Abstand von mindestens drei Wochen nach der LTx gemessen wurden, verglichen.

Dabei soll die Verschlechterung der aktuellen Einsekundenkapazitäts-Werte (FEV₁) im Vergleich mit dem (Best FEV₁) mindestens 20% betragen^{47, 174}.

Das zweite Kriterium für die Diagnose BOS ist der Ausschluss von anderen Erkrankungen, die eine Verschlechterung der Lungenfunktion verursachen können. Dazu gehören Infektionen, akute Abstoßung und operativ-mechanisch bedingte Atemwegstenosen.

Unmittelbar nach der LTx wird der oben genannte (Best-FEV₁) gemessen. Dieser Wert ist die Basis für zukünftige BOS-Diagnose und gilt gleichzeitig als BOS-Stadium 0.

Bei den Untersuchungen und Befunderheben der Einsekundenkapazitäts-Werte (FEV₁), dürfen keine Bronchodilatoren verabreicht werden ⁴⁷.

Da die postoperativen spirometrischen Werte in der unmittelbaren Phase nach LTx noch besser werden können, sollte man die Grundlinie so anpassen, dass die Definition des (Best-FEV₁) und damit die Klassifikation von BOS genauer werden. Sowohl die FEV₁- als auch die MMEF-Werte (Maximaler mittelexpiratorischer Fluss) werden im Rahmen der Lungenfunktion erhoben.

Das Bronchiolitis-Obliterans-Syndrom wird in folgende Stadien (BOS 0, BOS 0-p, BOS 1, BOS 2 und BOS 3) eingeteilt ⁴⁷ (Tabelle 6).

BOS-Stadium	Kriterien und Beschreibung
BOS 0	FEV ₁ > 90% des Best- FEV ₁ -Wertes und MMEF >75% des BEST-MMEF-Wertes
BOS 0-p	FEV ₁ 81% - 90% des Best FEV ₁ -Wertes und/oder MMEF ≤75% des Best MMEF-Wertes
BOS 1	FEV ₁ 66% - 80% des Best FEV ₁ -Wertes
BOS 2	FEV ₁ 51% - 65% des Best FEV ₁ -Wertes
BOS 3	FEV ₁ ≤ 50% des Best FEV ₁ -Wertes

Tabelle 6: Stadien des Bronchiolitis-Obliterans-Syndroms (BOS).

Zu der oben dargestellten Klassifikation wurde eine Unterklassifikation für die histologische Beurteilung eingeführt ⁴⁷:

A	BO wurde nicht nachgewiesen bzw. keine Biopsie wurde durchgeführt
B	BO wurde histologisch gesichert

BOS 0-p dient der Frühentdeckung von BOS und wurde im Jahr 2001 eingeführt. Dabei steht (p) für eine potenzielle BOS-Vorstufe. Der Unterschied zwischen BOS 0 und BOS 0-p liegt darin, dass bei BOS 0-p eine geringfügige Senkung des (FEV₁-Werts) und eine obligate Senkung des MMEF-Wertes im Vergleich zu den jeweiligen Best-Werten vorliegen ⁴⁷.

Wie (Best-FEV₁), wird auch der (MMEF-Wert) als Mittelwert aus den besten postoperativ gemessenen Werten und gemäß den Richtlinien der Europäischen Gemeinschaft für Kohle und Stahl ermittelt ¹¹⁶.

2.4 Datenermittlungen

Alle für diese Arbeit verwendeten Daten wurden zum Teil retrospektiv (von 1991 bis 2005) und prospektiv prä-, peri- und postoperativ (von 2005 bis 2008) mit einem Follow-up bis 31.08.2008 erfasst. Die Daten wurden vollständig den Computerdatenbanken und Patientenakten entnommen. Diese werden von Ärzten und Transplantationskoordinatoren des MLTG verwaltet.

2.4.1. Angaben über Langzeitüberleben

Alle in dieser Arbeit über das Langzeitüberleben unter Berücksichtigung der Immunsuppressions-Kombinationen, Grunderkrankung, Transplantationsart, Geschlecht, Alter und Konservierungslösung gemachten Angaben beruhen auf den Daten der zwischen 1991 und 2008 transplantierten Patienten.

Alle in dieser Arbeit über das Langzeitüberleben unter Berücksichtigung von HLA-Mismatch, CMV- Mismatch, akuter Abstoßung A, Bronchiolitis-Obliterans-Syndrom und Ischämiezeit gemachten Angaben beruhen auf den Daten der ab 1998 transplantierten Patienten.

2.4.2. Angaben über Bronchiolitis-Obliterans-Syndrom

Für die Beurteilung der Prävalenz, Inzidenz und BOS-Stadien wurden hauptsächlich die Daten der zwischen 1998 und 2008 transplantierten Patienten mit einem Follow-up bis 31.08.2008 verwendet.

Die Daten bezüglich BOS, der vor 1998 transplantierten Patienten, wurden wegen Datenlücken nur teilweise in dieser Arbeit verwendet.

2.4.3. Angaben über die akute Abstoßung A

Für die Beurteilung der Prävalenz, Inzidenz und Stadien der akuten Abstoßung A wurden die Daten der zwischen 1991 und 2008 transplantierten Patienten mit einem Follow-up bis 31.08.2008 verwendet.

2.5. Patientenspektrum zwischen Oktober 1991 und August 2008

2.5.1. Patientenalter zum Zeitpunkt der LTx

Alle 354 zwischen 1991 und 2008 transplantierten Patienten wurden nach Alter in sechs Gruppen eingeteilt. Gruppe 1 (1-20 Jahre), Gruppe 2 (21-30 Jahre), Gruppe 3 (31-40 Jahre), Gruppe 4 (41-50 Jahre), Gruppe 5 (51-60 Jahre) und Gruppe 6 (> 61 Jahre).

Das durchschnittliche Alter bei der LTx betrug $46,45 \pm 0,78$ Jahre. Dabei machte die fünfte Alterskategorie (51-60 Jahre) mit 122 Patienten und einem prozentualen Anteil von 35% die größte Gruppe aus. Die zweite Stelle nahm die vierte Alterskategorie (41-50 Jahre) mit 90 Patienten und einem prozentualen Anteil von 25% ein. An der dritten Stelle kam die sechste Alterskategorie (> 61 Jahre) mit 48 Patienten und einem prozentualen Anteil von

14%. Die zweite Alterskategorie (21-30 Jahre) mit 43 Patienten und einem prozentualen Anteil von 12% kam an der vierten Stelle, gefolgt von der dritten Alterskategorie (31-40 Jahre) mit 40 Patienten und einem prozentualen Anteil von 11% an der fünften Stelle. Die sechste Stelle besetzte die erste Alterskategorie (1-20 Jahre) mit 11 Patienten und einem prozentualen Anteil von 3% (Abbildung 3).

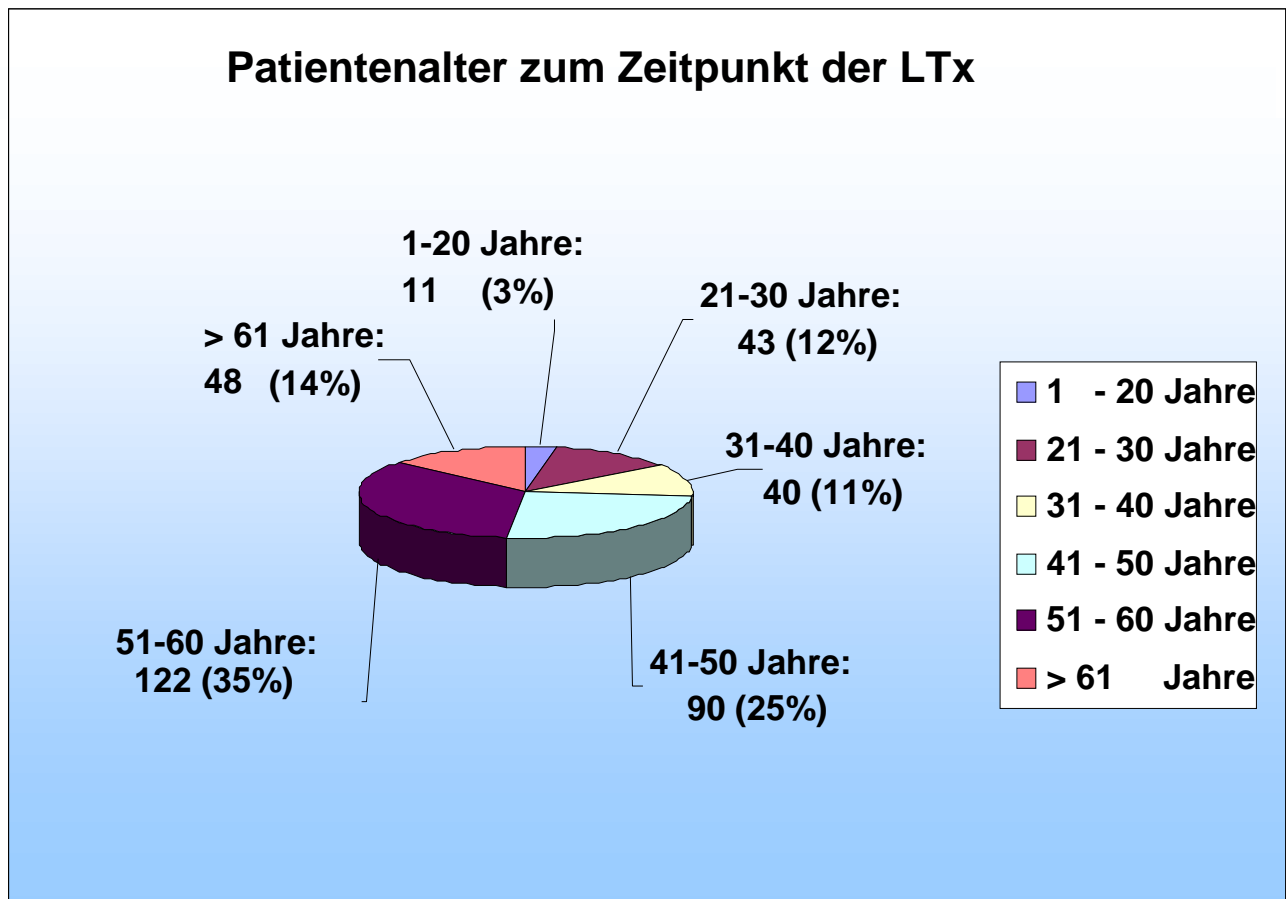


Abbildung 3:

Altersgruppen mit jeweiliger Patientenzahl und prozentualem Anteil der zwischen 1991 und 2008 durch die MLTG transplantierten Patienten.

In der Zeit zwischen 1991 und 1997 machten die Gruppen 1 (1-20 Jahre) und 2 (21-30 Jahre) 28% der Patienten aus, während sie in der Zeit zwischen 1998 und 2003 nur noch 12% waren. In der gleichen Zeit ist auch die Gruppe 3 (31-40 Jahre) von 17% auf 12% zurückgegangen. Im Gegenzug dazu stieg der prozentuale Anteil der Gruppe 4 (41-50 Jahre) von 25% auf 30% auf. Am stärksten ist jedoch die Anzahl der Patienten in den Gruppen 5 (51-60 Jahre) und 6 (> 61 Jahre) von 29% auf 46% angestiegen (Abbildungen 4 und 5).

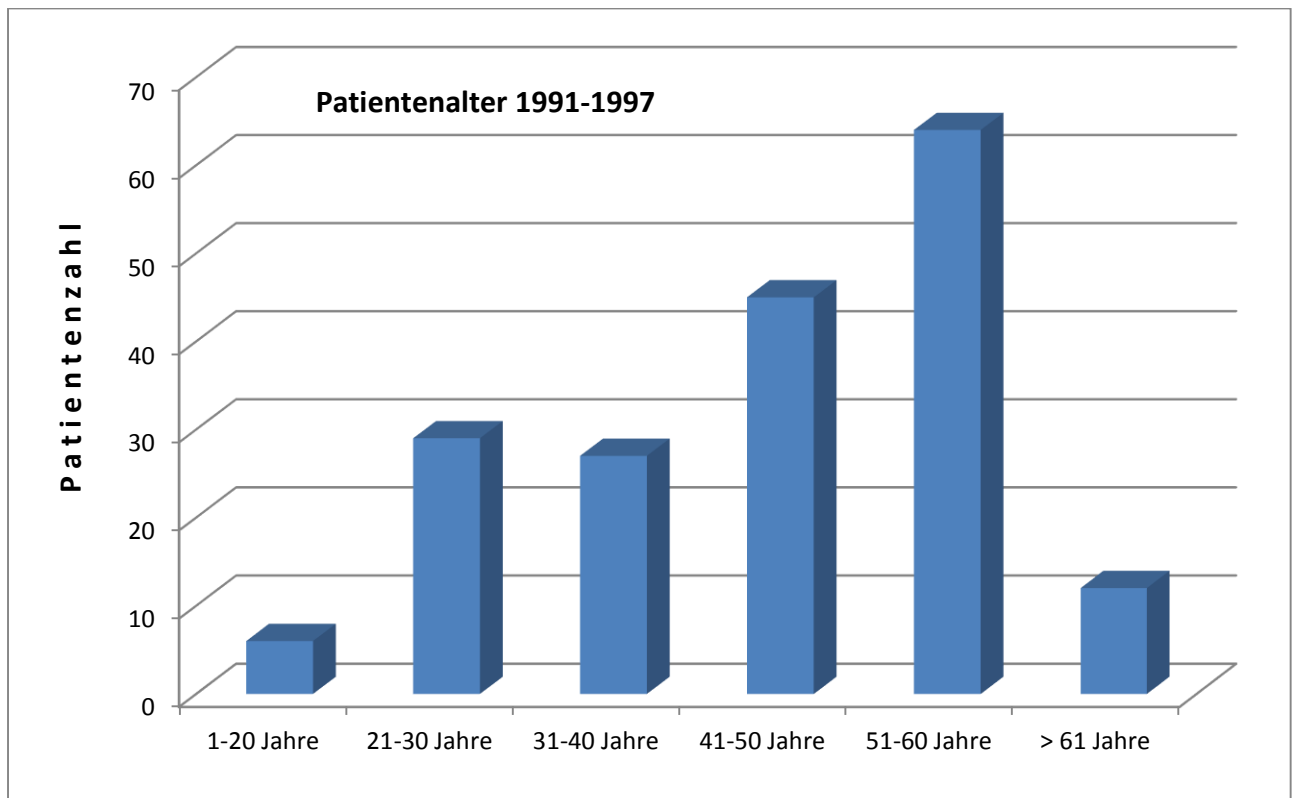


Abbildung 4:
Altersentwicklung der zwischen 1991 und 1997 durch die MLTG transplantierten Patienten.

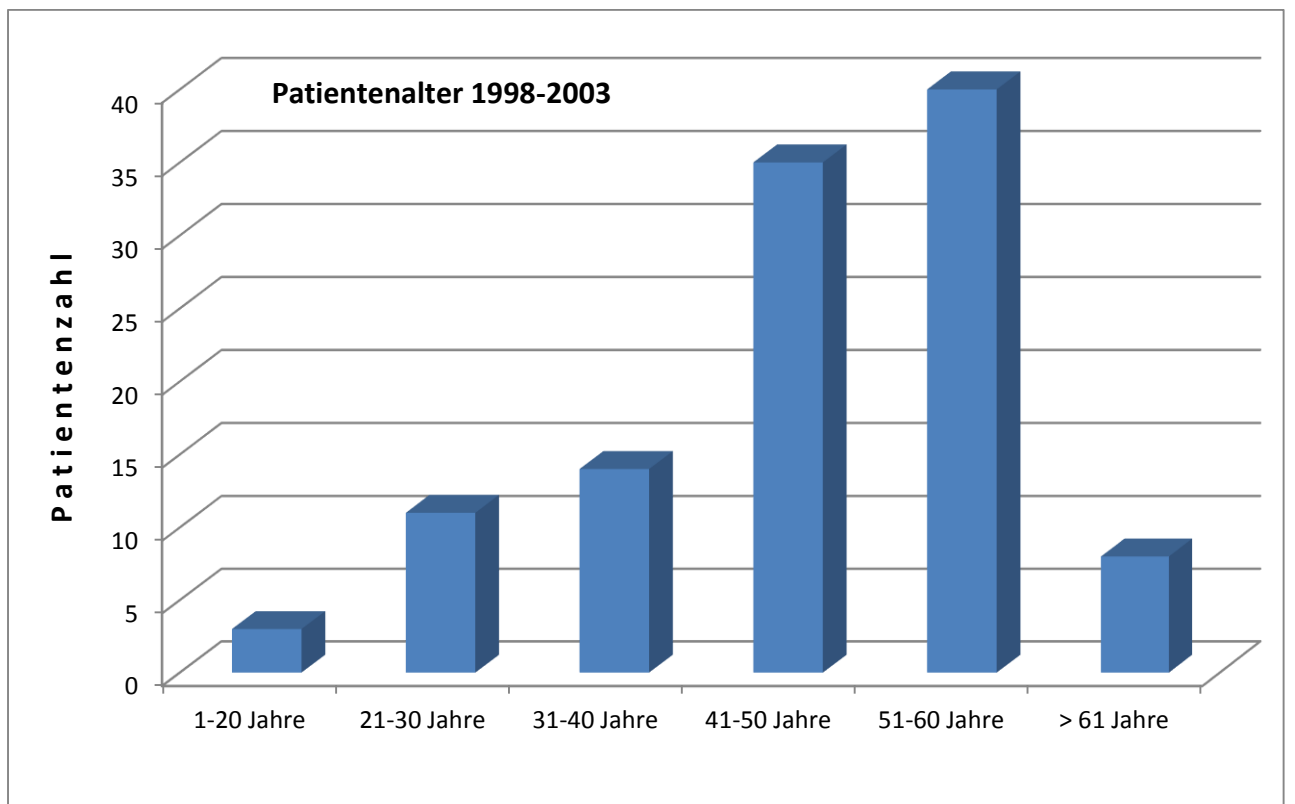


Abbildung 5:
Altersentwicklung der zwischen 1998 und 2003 durch die MLTG transplantierten Patienten.

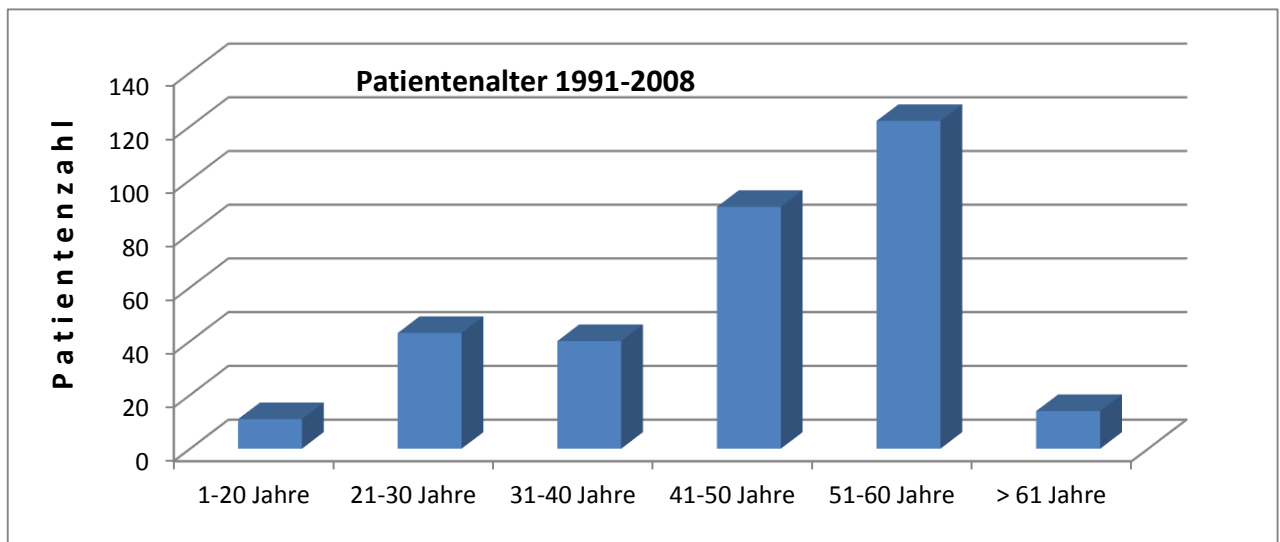


Abbildung 6:

Altersentwicklung der zwischen 1991 und 2008 durch die MLTG transplantierten Patienten.

Bei Betrachtung der Verteilung von SLTx und DLTx in Abhängigkeit vom Alter ist festzustellen, dass 152 SLTx (92,12%) von insgesamt 165 SLTx in den Alterskategorien vier, fünf und sechs transplantiert wurden.

Das durchschnittliche Alter der SLTx-Patienten zwischen 1991 und 2008 betrug bei der Transplantation $47,27 \pm 0,91$ Jahre, während das durchschnittliche Alter der DLTx-Patienten bei der Transplantation $32,1 \pm 0,88$ Jahre betrug. Das durchschnittliche Alter der SLTx-Patienten zwischen 1991 und 2005 betrug bei der Transplantation $51,09 \pm 0,92$ Jahre, während das durchschnittliche Alter der DLTx-Patienten bei der Transplantation $37,22 \pm 1,27$ Jahre betrug.

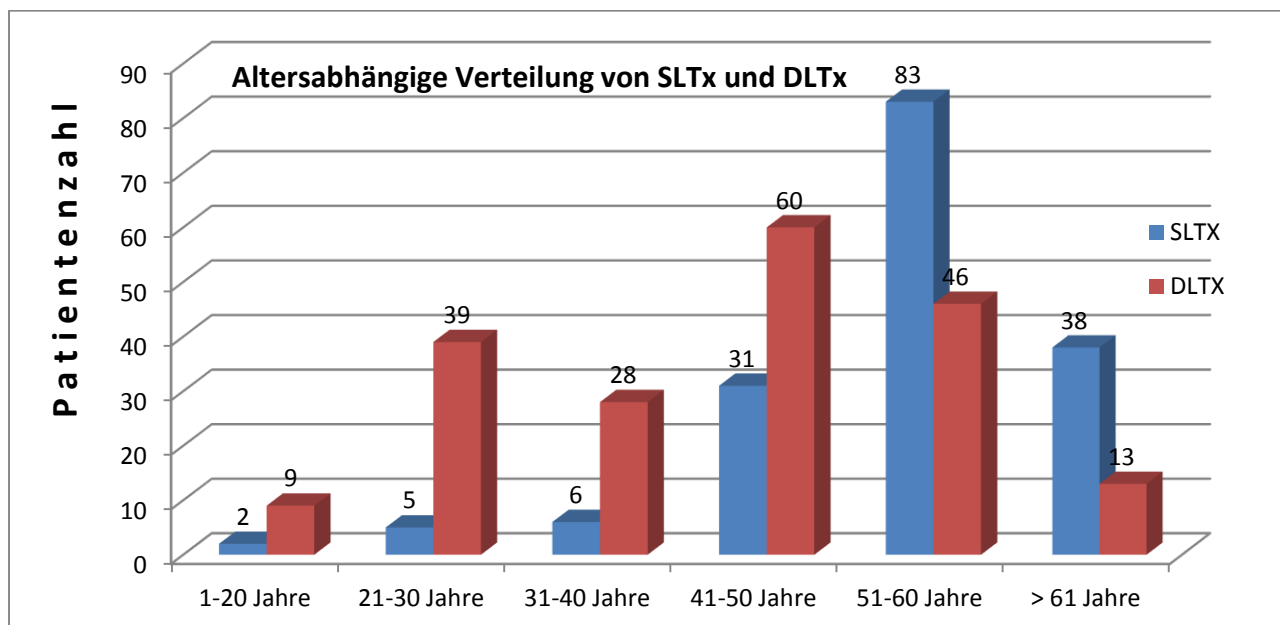


Abbildung 7:

Altersabhängige Verteilung der SLTx und DLTx transplantierten Patienten zwischen 1991-2008.

2.5.2 Indikationsstellung und Indikationskrankheiten

Die Diagnoseverteilung und damit die Indikation für die LTx der zwischen 1991 und 2008 354 transplantierten Patienten waren wie folgt (Abbildung 8):

- Lungenfibrose n = 142 (40%)
- Emphysem n = 102 (29%)
- Zystische Fibrose n = 50 (14%)
- Andere Grunderkrankungen n = 16 (5%)
- Lymphangioleiomyomatose n = 10 (3%)
- Sarkoidose und pPH jeweils n = 8 (2%)
- Andere n = 16 (5%)
- Bronchiektasie n = 4 (1,13%)
- Kongenital n = 3 (0,85%)
- Pneumokoniose n = 2 (<1%)
- Histiozytose n = 1 (<1%)

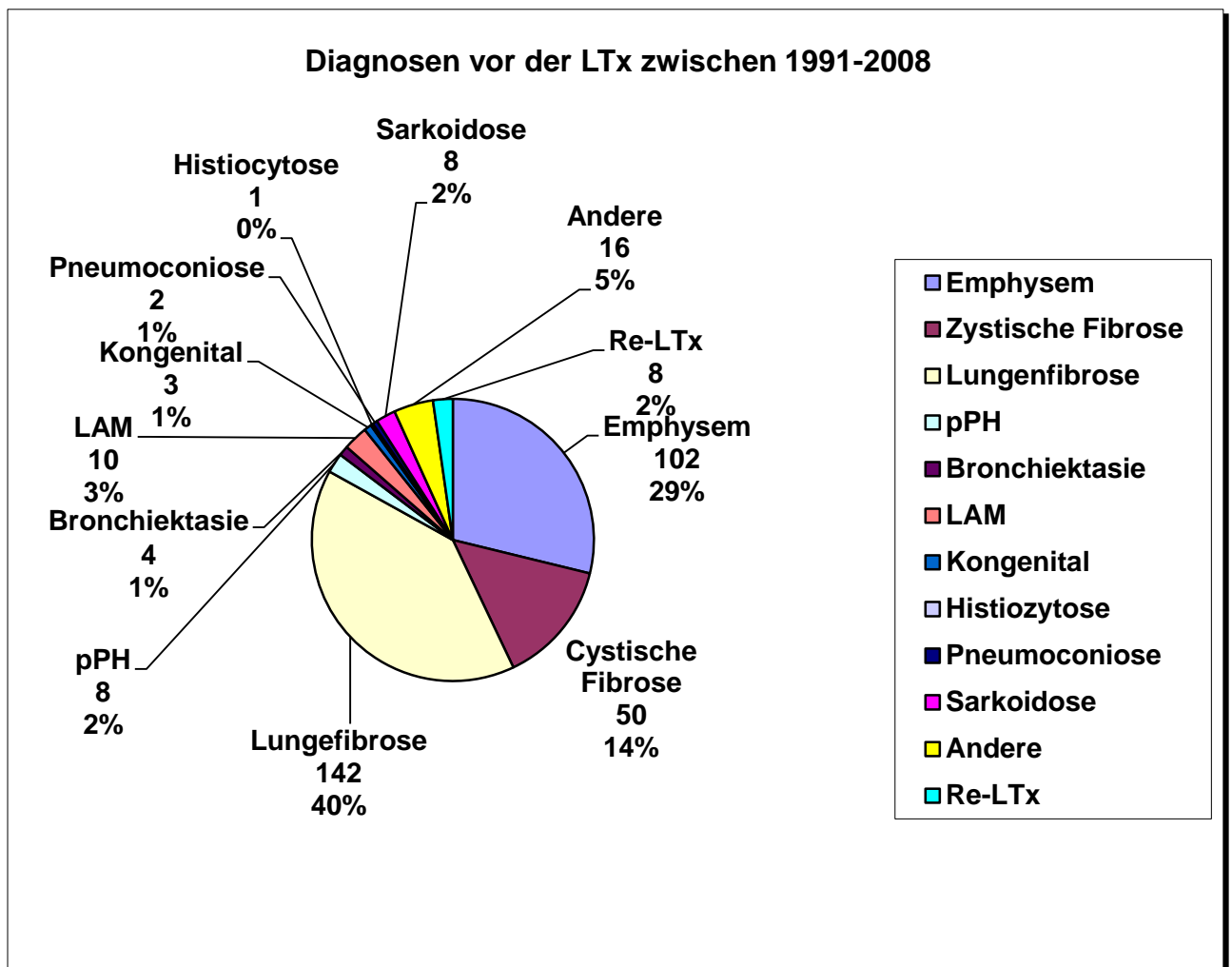


Abbildung 8: Diagnoseverteilung und Indikationsspektrum für die LTx der zwischen 1991 und 2008 transplantierten Patienten.

Abkürzungen: pPH: primäre pulmonale Hypertonie, LAM: Lymphangioleiomyomatose, Re-LTx: Lungen-Retransplantation.

2.5.3 Altersabhängige Verteilung der Diagnosen

Während in den Jahren 1991-2005 die Zystische Fibrose als Hauptdiagnose in den Alterskategorien 1 und 2 63% der Indikationen ausmachte, stieg ihr Anteil in der Zeit 2005-2008 deutlich an. Dabei machte sie in den Alterskategorien 1 und 2 als Hauptdiagnose 72% der Grunderkrankungen aus und ist damit der Hauptgrund für die LTx in diesen Alterskategorien geworden.

Das Lungenemphysem, wie auch in den Jahren 1991-2005, war hauptsächlich in der Alterskategorie 5 aufgetreten (n = 61, 59,8%). Die Alterskategorien 4 und 6 waren mit (n = 17 und n = 16) fast gleich stark vertreten.

Die Lungenfibrose war in der Zeit 1991-2008 hauptsächlich in den Alterskategorien 5 (n = 53, 37,3%), 4 (n = 44, 30,9%) und 6 (n = 23, 16,2%) der Hauptgrund für die LTx.

Der Schwerpunkt der Lymphangioleiomyomatose (LAM) lag in der Alterskategorie 4 (n = 5, 50%).

Die primäre pulmonale Hypertonie kam am meisten in den Alterskategorien 3 und 4 mit jeweils 37,5% vor.

Die Sarkoidose mit 50% und die Re-LTx mit 62,5% waren hauptsächlich in der Alterskategorie 4 vertreten.

Andere Grunderkrankungen wie sekundäre pulmonale Hypertonie, A-1 Mangel, exogene allergische Alveolitis und Häm siderose waren hauptsächlich der Alterskategorie 4 (n = 5, 31,25%) vertreten (Abbildung 9).

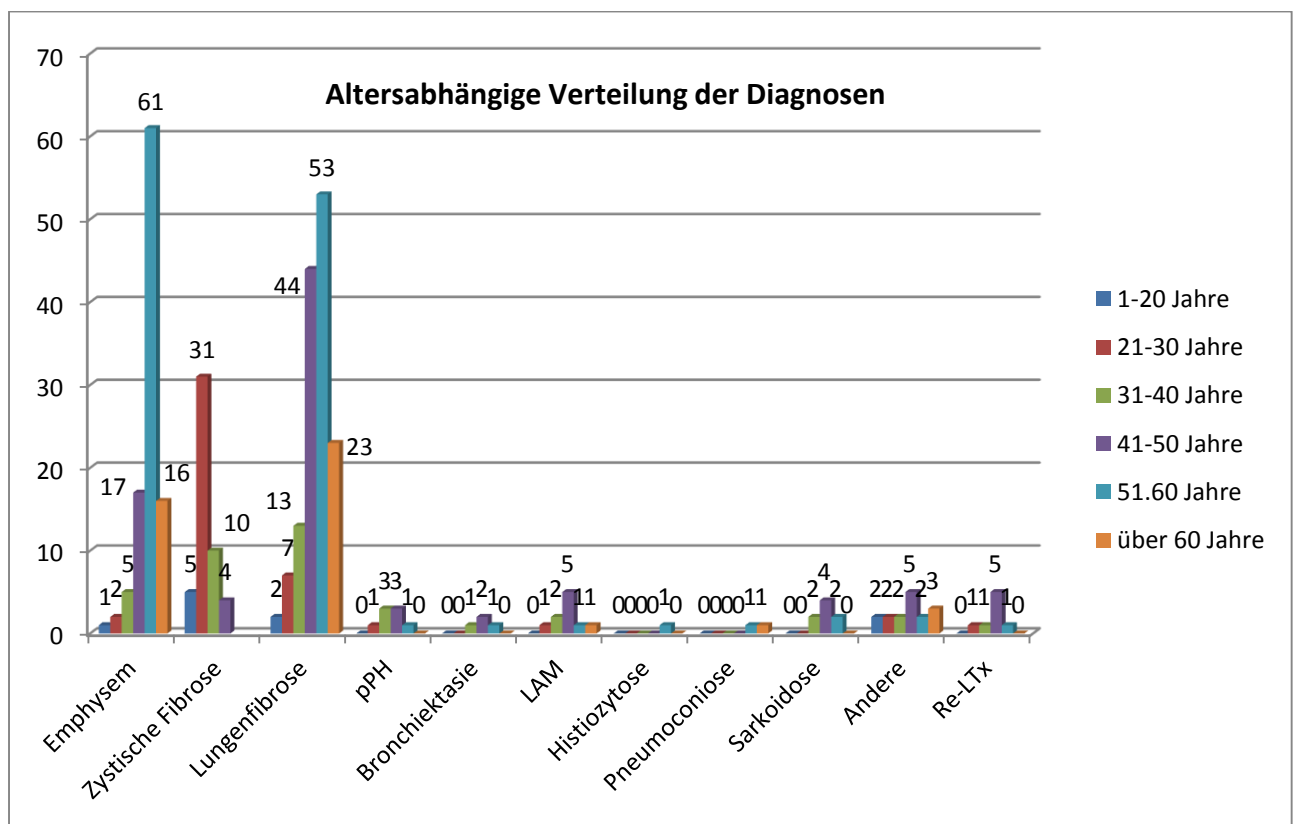


Abbildung 9: Altersabhängige Verteilung der Diagnosen der zwischen 1991 und 2008 transplantierten Patienten. Abkürzungen: pPH: primäre pulmonale Hypertonie, LAM: Lymphangioleiomyomatose, Re-LTx: wiederholte Lungentransplantation.

2.5.4. Geschlecht der lungentransplantierten Patienten

Zwischen 1991 und 2008 wurden insgesamt 360 LTx in 354 Patienten transplantiert. Die Geschlechtsverteilung ist in der Tabelle 7 dargestellt:

Gesamtgeschlechtsverteilung der 360 LTx			
Männlich: (n = 180; 50%)		Weiblich: (n = 180; 50%)	
SLTx		DLTx	
Männlich (n = 82; 51,25%)	Weiblich (n = 78; 48,75%)	Männlich (n = 98; 49%)	Weiblich (n = 102; 51%)

Tabelle 7: Geschlechtsverteilung der zwischen 1991-2008 transplantierten Lungenempfänger.

In der Zeit zwischen 1991 und 2005 machte das weibliche Geschlecht aller LTx 55%, das männliche Geschlecht 45%, aus. Allerdings war die Geschlechtsverteilung in Bezug auf SLTx und DLTx anders. Während der Anteil der weiblichen Patienten bei SLTx nur 52% ausmachte, war der Anteil der weiblichen Patienten bei DLTx mit 58% deutlich höher als bei Männern. Dieser große Unterschied ist in den Jahren 2005-2008 zurückgegangen (Abbildung 10).

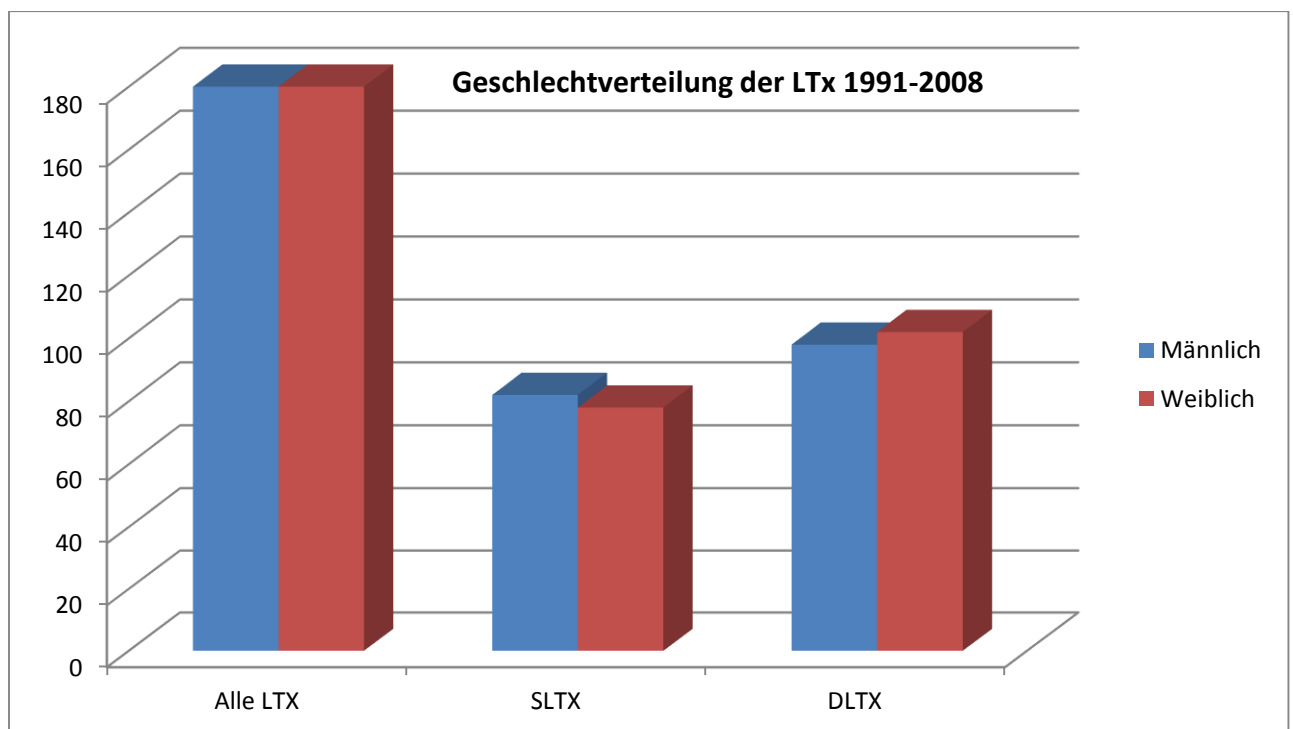


Abbildung 10: Geschlechtsverteilung der zwischen 1991 und 2008 transplantierten Patienten.

2.5.5. Immunsuppression

Alle 354 Patienten erhielten eine Tripelkombination aus verschiedenen Immunsuppressiva und wurden in fünf Therapiegruppen eingeteilt. Gruppe I (Prednisolon + Cyclosporin + Azathioprin) 11,3%, Gruppe II (Prednisolon + Cyclosporin + Mycophenolat Mofetil) 3,1%, Gruppe III (Prednisolon + Tacrolimus + Azathioprin) 6,6%, Gruppe IV (Prednisolon + Tacrolimus + Mycophenolat Mofetil) 68,5% und Gruppe V (Prednisolon + Tacrolimus + Sirolimus) 2,2%.

Die häufigste Kombination war sowohl bis 2005 (51%) als auch ab 2005 bis 2008 die Gruppe IV (Prednisolon + Tacrolimus + Mycophenolat Mofetil) mit 68,5%, die zweithäufigste Kombination war die Gruppe I (Prednisolon + Cyclosporin + Azathioprin) mit 11,3%. Bis 2008 machte diese Gruppe 19% aus.

Die Art der Transplantation (SLTx oder DLTx) war kein Kriterium für die Kombinationen. Zwischen 1991 und 1995 war die Gruppe I (Prednisolon + Cyclosporin + Azathioprin) die Kombination der ersten Wahl. Ab 1994 gewann die Gruppe III (Prednisolon + Tacrolimus + Azathioprin) an Bedeutung und wurde immer häufiger verwendet, während die Gruppe I (Prednisolon + Cyclosporin + Azathioprin) zunehmend an Bedeutung verloren hat.

Das damals neue Medikament Mycophenolat Mofetil wurde zum ersten Mal in Kombination mit Prednisolon und Tacrolimus im Jahr 1995 eingesetzt und wurde ab 1997 die Kombination der ersten Wahl. Im Jahr 2001 wurde eine neue Kombination, die Gruppe V (Prednisolon + Tacrolimus + Sirolimus), eingeführt.

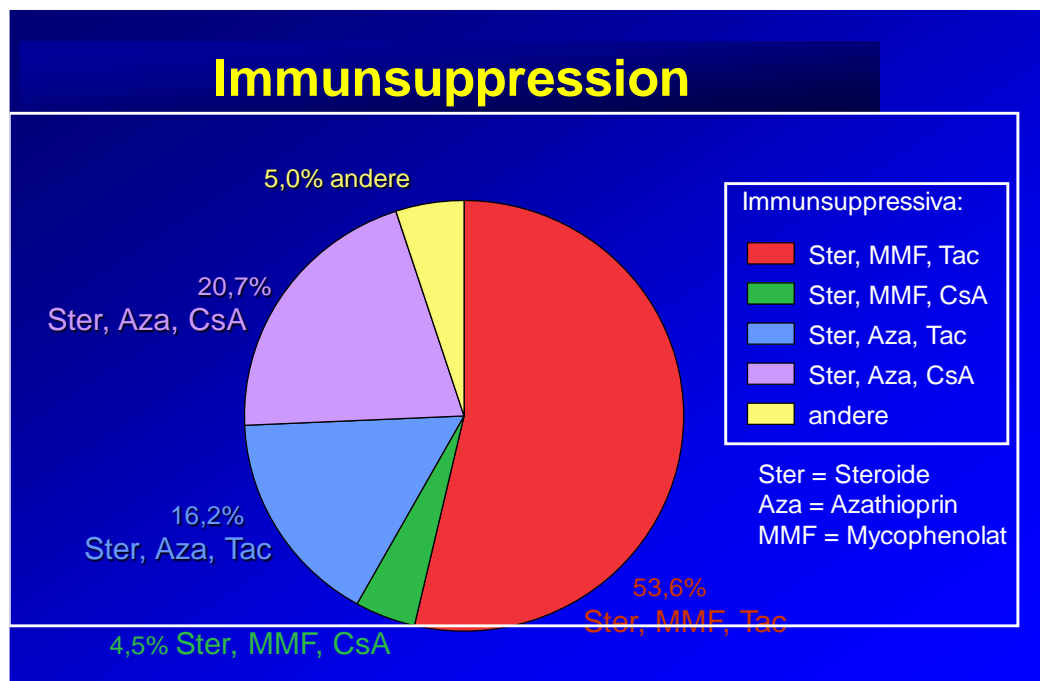


Abbildung 11: Entwicklung der Immunsuppressionskombinationen bis 2005.

Abkürzungen: Ster: Steroide, CsA: Cyclosporin, Aza: Azathioprin, Tac: Tacrolimus, MMF: Mycophenolat Mofetil.

Während die Gruppe IV (Prednisolon + Tacrolimus + Mycophenolat Mofetil) im Jahr 2005 53,6% der Kombinationen ausmachte, stieg ihr Anteil im Jahr 2008 mit einer Zunahme von 14,9% auf 68,5% an (Abbildung 12).

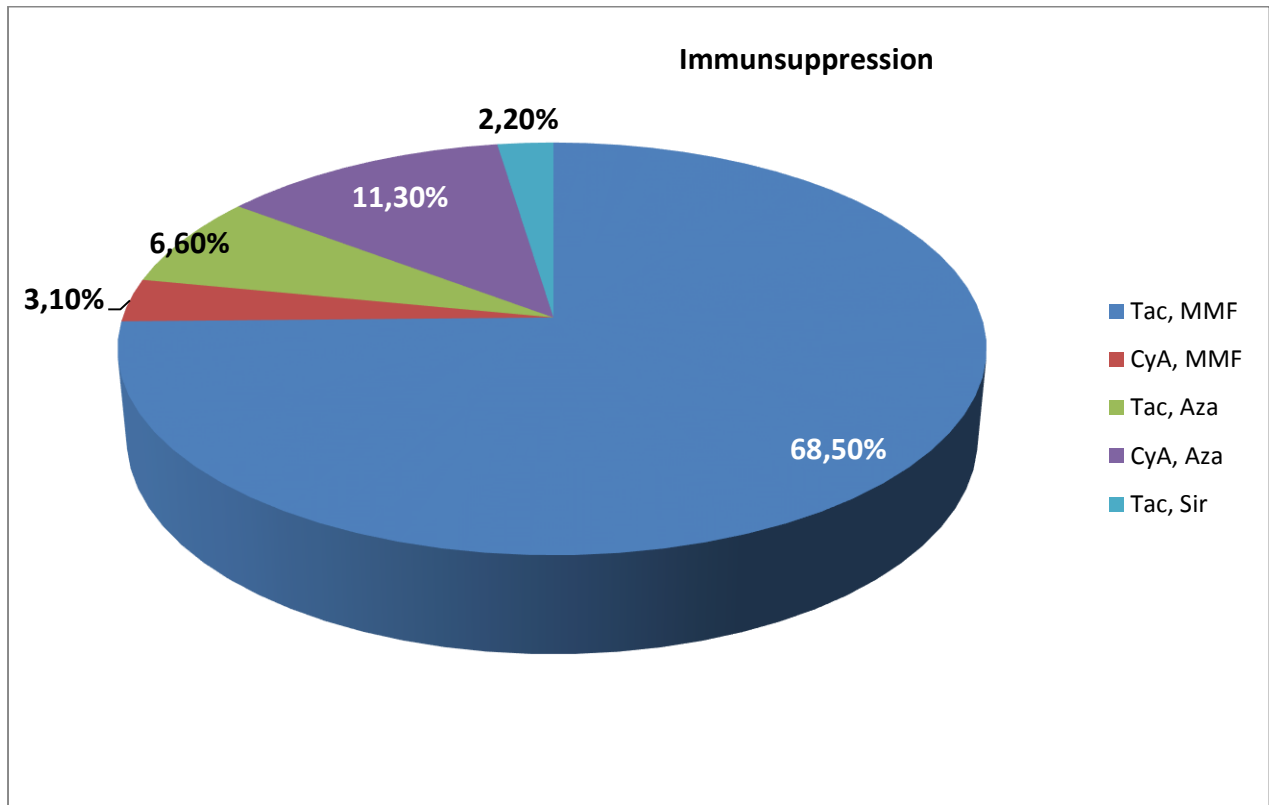


Abbildung 12:

Entwicklung der Immunsuppressionskombinationen im Jahr 2008.

Abkürzungen: Ster: Steroide, CsA: Cyclosporin, Aza: Azathioprin, Tac: Tacrolimus, MMF: Mycophenolat Mofetil.

2.5.6. Todesursachen

Die häufigsten aller Todesursachen zwischen 1991-2003 waren das Bronchiolitis Obliterans Syndrom (BOS) mit 35% und Infektionen mit 32%. Die dritthäufigste Todesursache waren pulmonale Komplikationen ohne (BOS) mit 11% (Abbildung 13).

In den Jahren zwischen 2005 und 2008 ist BOS als frühere Haupttodesursache von 35% auf 28% zurückgegangen, während die früher als dritthäufigste Todesursache eingestuft pulmonalen Komplikationen ohne BOS von 11% auf 34% angestiegen sind. Die andere wichtige Änderung ist der Rückgang der Infektionen als Todesursache. Während sie früher für 32% der Todesfälle verantwortlich waren, machen sie heute lediglich 12% der Todesfälle aus (Abbildung 14).

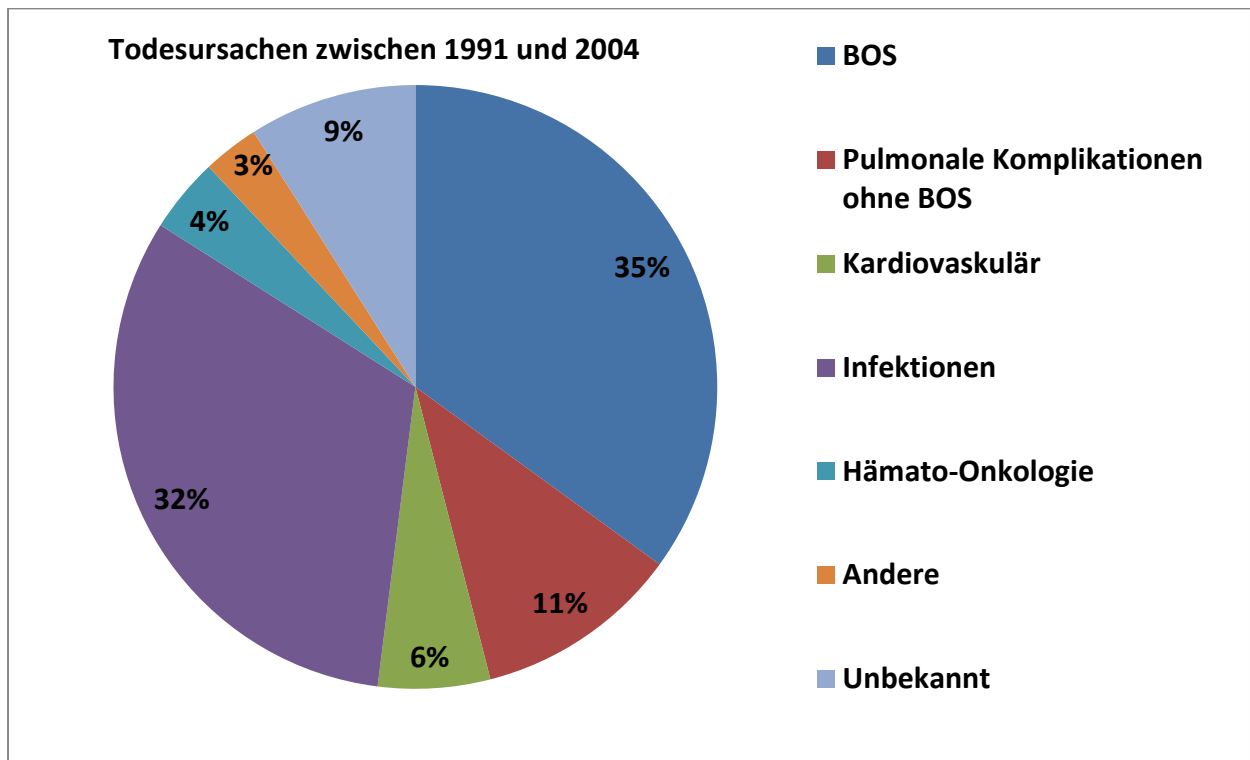


Abbildung 13: Todesursachen nach LTx zwischen 1991-2005.

BOS: Bronchiolitis Obliterans Syndrom.

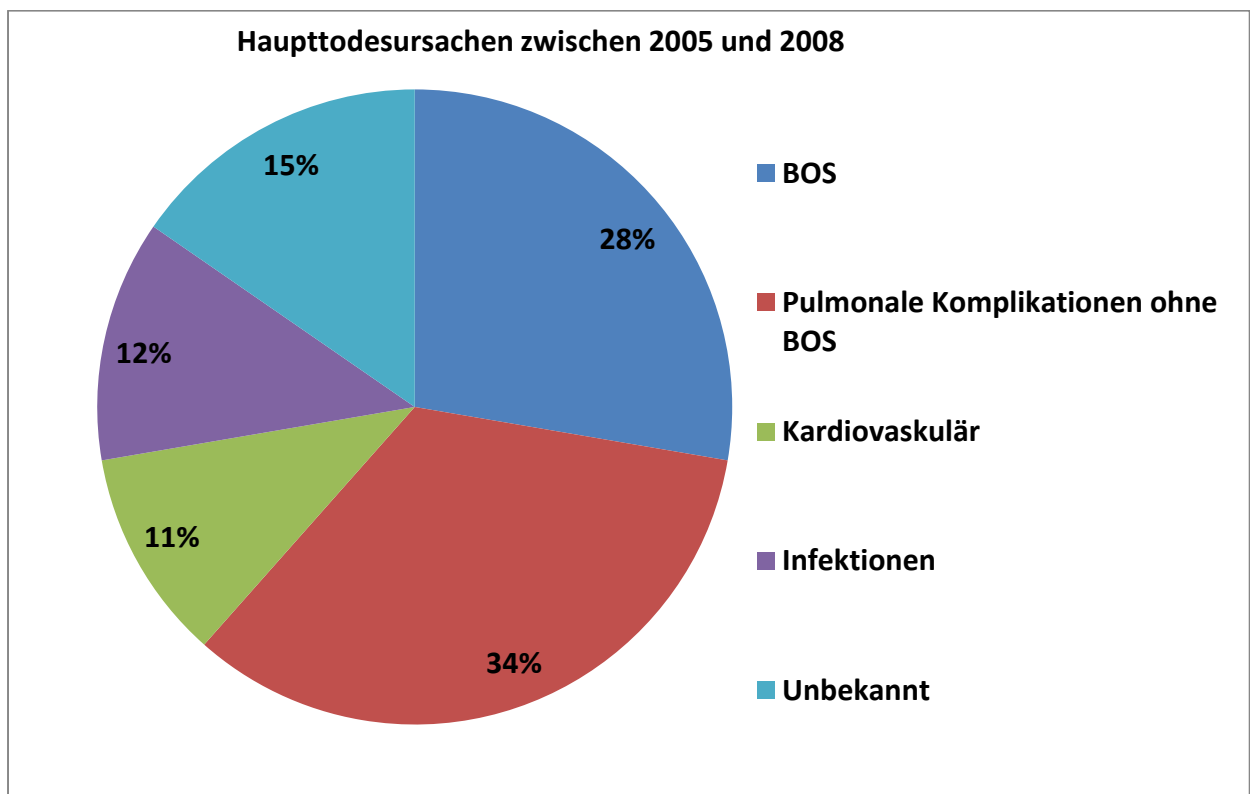


Abbildung 14: Todesursachen nach LTx zwischen 2005-2008.

BOS: Bronchiolitis Obliterans Syndrom.

2.5.7. HLA-Mismatch

Derzeit spielt die HLA-Typen-Übereinstimmung für die Allokation zur LTx keine Rolle. Eine komplette Übereinstimmung zwischen Spender und Empfänger kommt so gut wie nie vor. Auch die Übereinstimmung in fünf von sechs HLA-Typen lag nicht vor. Die Übereinstimmung in vier HLA-Typen lag nur in 5%, in drei HLA-Typen in 21% und in zwei HLA-Typen in 25% der LTx vor. Fünf HLA-Typen-Unterschiede lagen bei 35% vor und eine vollständige HLA-Divergenz lag in 14% vor (Abbildung 15).

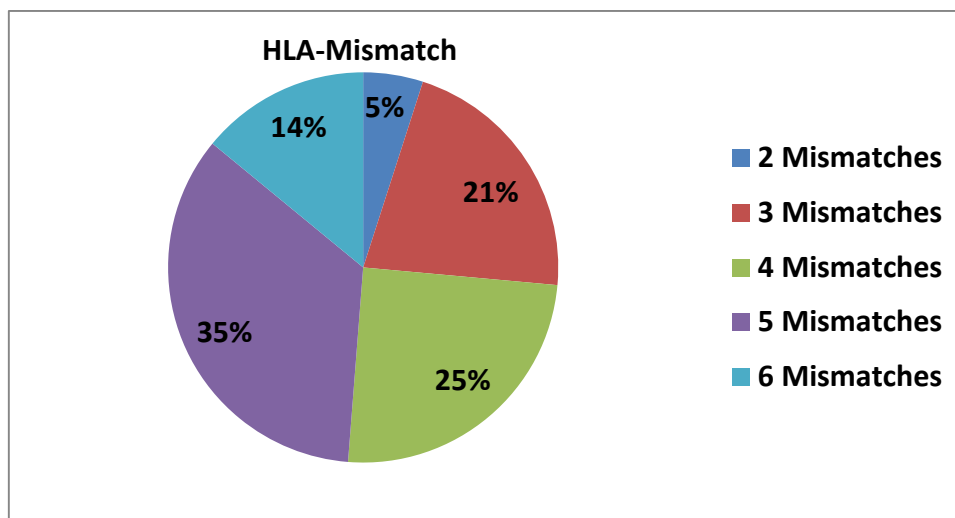


Abbildung 15: HLA-Mismatch der zwischen 1991 und 2008 transplantierten Patienten.

2.5.8. CMV-Mismatch

Während die Kombination „Empfänger und Spender CMV-positiv“ mit 36% am häufigsten war, machte die Kombination „Empfänger und Spender CMV-negativ“ 22% aus. In 23% der Fälle war der Empfänger positiv, der Spender negativ. Die Hochrisikokombination „Empfänger negativ und Spender positiv“ lag in 23% vor (Abbildung 16).

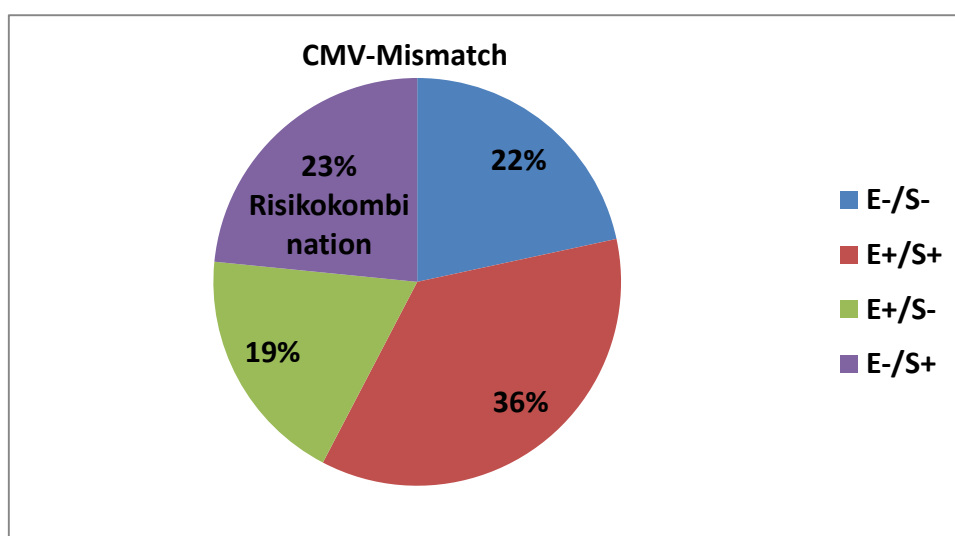


Abbildung 16: CMV-Mismatch der zwischen 1991 und 2008 transplantierten Patienten.

2.5.9 Ischämiezeiten

Durchschnittlich betrug die Ischämiezeit bei LTx $5,26 \pm 0,35$ Stunden. Bei 26% der LTx lag die Ischämiezeit bei 4 bis 5 Stunden, bei 25% betrug sie 6 bis 7 Stunden, bei 24% 5 bis 6 Stunden, bei 13% 3 bis 4 Stunden, bei 6% 7 bis 8 Stunden und bei 3% 2 bis 3 Stunden bzw. über 8 Stunden (Abbildung 17) .

Die Ischämiezeit bei DLTx war deutlich länger als bei SLTx. Während die Ischämiezeit bei SLTx durchschnittlich $4,59 \pm 0,31$ Stunden betrug, lief sie bei DLTx auf $5,84 \pm 0,53$ Stunden. 21% der SLTx hatten eine Ischämiezeit von weniger als 4 Stunden, während 51% eine Ischämiezeit von 4 bis fünf Stunden hatten. Die durchschnittliche Ischämiezeit bei 40% der DLTx betrug 6 bis 7 Stunden, 20% hatten mehr als 7 Stunden und bei 27% wurde die Ischämiezeit mit 5 bis 6 Stunden angegeben.

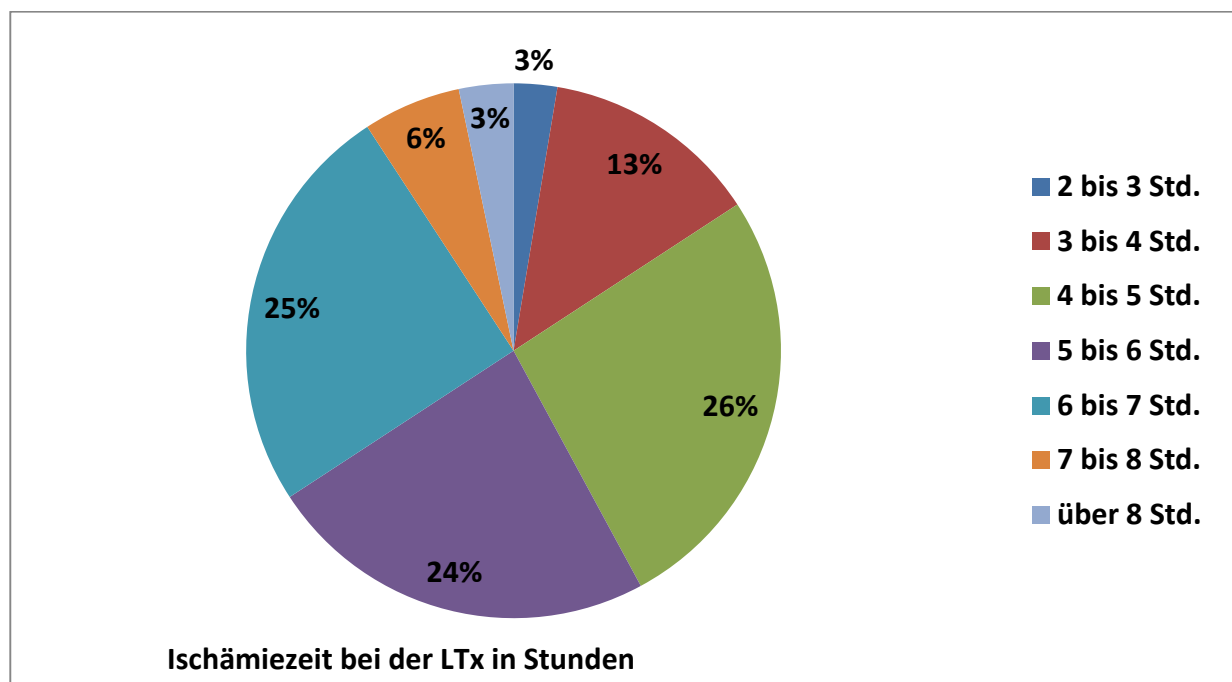


Abbildung 17: Die Ischämiezeiten bei den zwischen 1991 und 2008 transplantierten Patienten.

2.5.10 LTx und die akute Abstoßung

Das Auftreten bzw. das Nichtauftreten von der akuten Abstoßung war sehr abhängig von der jeweiligen Immunsuppressionskombination. Das Auftreten von akuter Abstoßung wurde für die Zeitintervalle 2/5/10 und 12 Jahre analysiert, wobei bei einer mittleren Beobachtungszeit von $2,95 \pm 0,35$ Jahre bei 54% der Patienten keine akute Abstoßung festgestellt wurde. 46% der transplantierten Patienten entwickelten eine A1 akute Abstoßung und bei 30% konnte eine A2 akute Abstoßung nachgewiesen werden. Eine A3 akute Abstoßung konnte nur bei 2,5% der Patienten nachgewiesen werden.

Während die durchschnittliche Zeit ohne akute Abstoßung bis 2005 3,15 Jahre betrug, ist sie zwischen 2005 und 2008 auf 4,19 Jahre angestiegen.

2.5.11 LTx und Bronchiolitis Obliterans Syndrom

Nach einer Beobachtungszeit von $3,13 \pm 0,22$ Jahren haben insgesamt 28,2% der Patienten ($n = 100$) BOS entwickelt. Davon 50% BOS-Stadium B1, 16% B2, 25% B3 und 9% B4. 71,8% der Patienten waren BOS-frei (Abbildung 18). Wobei 70% aller nachgewiesenen BOS-Fälle in der Zeit zwischen 1991 und 2003 aufgetreten waren. Nur 30% der BOS-Fälle sind in der Zeit zwischen 2003 und 2008 registriert.

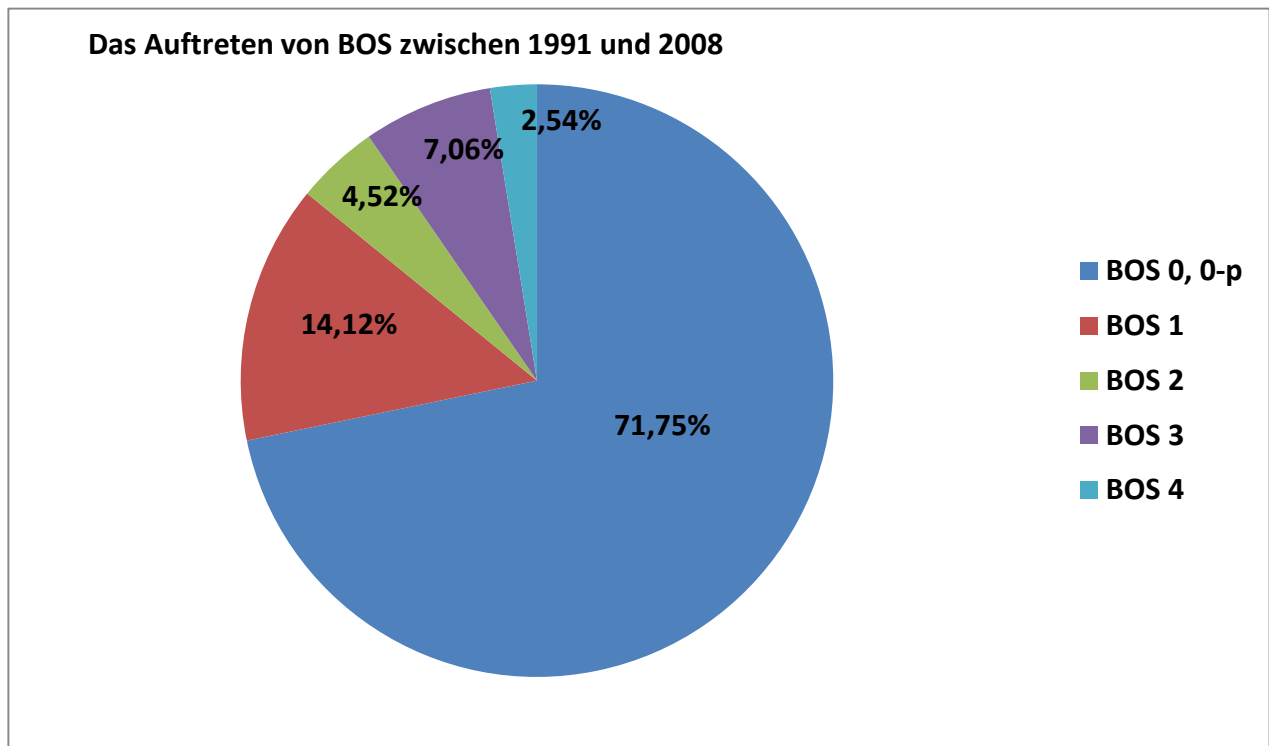


Abbildung 18: Das Auftreten von BOS zwischen 1991 und 2008. Die angegebenen Zahlen beziehen sich auf alle Patienten. BOS = Bronchiolitis Obliterans Syndrom

2.6. Nachsorge nach LTx am Klinikum Großhadern

Nach der LTx wird den Patienten eine Tripelkombination aus einem Glucocorticoid, einem Zellzyklusinhibitor (Azathioprin oder Mycophenolat Mofetil) und einem Calcineurininhibitor (Tacrolimus oder Cyclosporin) als Immunsuppression verabreicht^{105, 127}. Falls die verabreichte Immunsuppressiva-Kombination starke Nebenwirkungen verursacht hat oder der Patient das Medikament nicht vertragen hat, erfolgten die Umstellung des Medikamentes und dessen Ersatz durch andere Kombination.

Die zu verabreichende Medikamentendosis wurde per Spiegelbestimmung im Blut festgelegt. Diese erfährt in der Regel, falls keine akute Abstoßung auftritt, zwölf Monate nach der LTx eine Reduzierung.

Patienten mit Risiko-CMV-Mismatch (E-/S+) erhielten eine CMV-Prophylaxe mit Ganciclovir (1000 mg / Tag) unter Anpassung der Dosis an die Nierenclearance. Alle anderen Patienten erhielten eine dreimonatige antivirale Prophylaxe mit Aciclovir ⁷⁷. Im Falle einer bakteriellen Infektion wurden Antibiotika gemäß Keimspektrum verabreicht ⁷³. Zur Pneumocystisprophylaxe wurde den Patienten Cotrim für zwei postoperative Jahre verabreicht.

Um regelmäßige postoperative Kontrollen durchführen zu können, mussten die Patienten in den Transplantationszentren regelmäßig erscheinen. Neben Erhebung der Anamnese erfolgte die körperliche und laborchemische Untersuchung der Patienten. Diese schließen eine CMV-PCR zur Erkennung von CMV-Infektionen ein. Dazu kam eine Lungenfunktionsprüfung mittels Spirometrie und Bodyplethysmografie. Eine Röntgen-Thorax-Untersuchung fand alle sechs Monate statt.

Zwei Bronchoskopien mit transbronchialer Biopsie und bronchoalveolärer Lavage wurden regelmäßig in den ersten drei Monaten nach der LTx durchgeführt. Falls sich der Gesundheitszustand der Patienten verschlechterte, z. B. Dyspnoe, radiologische Veränderungen, Hypoxämie oder Reduzierung des FEV₁ > 10%, erfolgten auch klinisch indizierte Bronchoskopien.

Nach Ablauf der ersten drei Monate wurden Bronchoskopien nur dann durchgeführt, wenn diese klinisch indiziert waren oder zur Therapiekontrolle im Falle einer akuten Abstoßung. Das dabei gewonnene Biopsiesekret wurde auf akute Abstoßung sowie bakterielle, virale und pilzbedingte Infektionen untersucht ⁷³.

Im Falle einer neudiagnostizierten akuten Abstoßung A ≥ 2 erhielten die Patienten für drei Tage eine Bolus-Stoß-Therapie mit 500 mg Methylprednisolon / Tag. Eine akute Abstoßung im Stadium A1 wurde je nach klinischem Befund behandelt ⁷³. Für die bakterielle Therapie war das Antibiogramm entscheidend. Falls der dringende Verdacht auf virale Infektion bestand, wurde eine adäquate antivirale Therapie eingeleitet ⁷³.

Fall der Patient klinisch und laborchemisch keine Defizite zeigte, wurden Lungenfunktionsuntersuchungen in einem Abstand von drei Monaten durchgeführt. Einmal im Jahr unterzogen sich die Patienten einer Spiroergometrie und einer 6-minütigen Gehstrecken-Testung.

Ein CT-Thorax oder eine Lungen-Perfusionsszintigraphie wurde nur bei Bedarf angeordnet

⁶⁷.

2.7. Entwicklung der Lungentransplantation am Klinikum Großhadern

Die allererste Lungentransplantation am Klinikum der Universität München, Campus Großhadern, erfolgte am ersten Oktober 1991. Zwischen 1991 und 2003 wurden insgesamt 195 SLTx und DLTx bei insgesamt 192 Patienten durchgeführt, bei drei davon handelte es sich um Re-LTx (Abbildung 19).

Auch wenn die Zahl der LTx zwischen 1991 und 2003 kontinuierlich zugenommen hat, wurde im Jahr 2003 ein Rekord mit 28 LTx erreicht. Bis 2003 machten die SLTx 53%, die DLTx 46% und die Re-LTx 1% aus. Die Re-LTx waren zwei SLTx und eine DLTx.

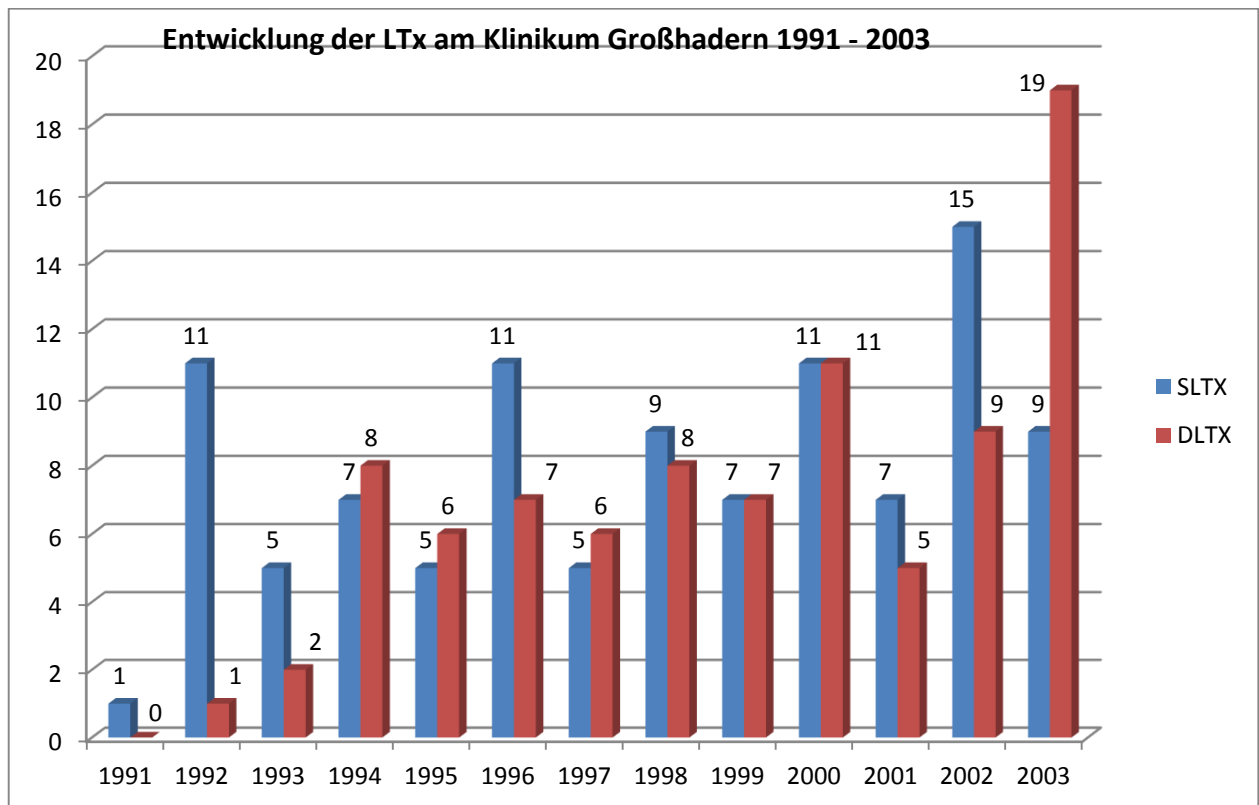


Abbildung 19: Entwicklung der Lungentransplantationen am Klinikum Großhadern zwischen 1991 und 2003. SLTx: Single-Lungentransplantation, Double-Lungentransplantation.

Zwischen 1991 und 2008 wurden insgesamt 360 SLTx und DLTx bei 354 Patienten durchgeführt. Davon waren 160 SLTx und 200 DLTx. Insgesamt wurden sechs Re-Transplantationen durchgeführt (Abbildung 20).

Der Höchststand aller LTx-Zahlen wurde in den Jahren 2007 mit 38 LTx (22 DLTx und 16 SLTx) und 2008 mit 39 LTx (28 DLTx und 11 SLTx) erreicht. Während in den Jahren bis 2003 die Anzahl der SLTx dominierte, ab 2004 hat die Anzahl der DLTx stark zugenommen (Abbildung 20).

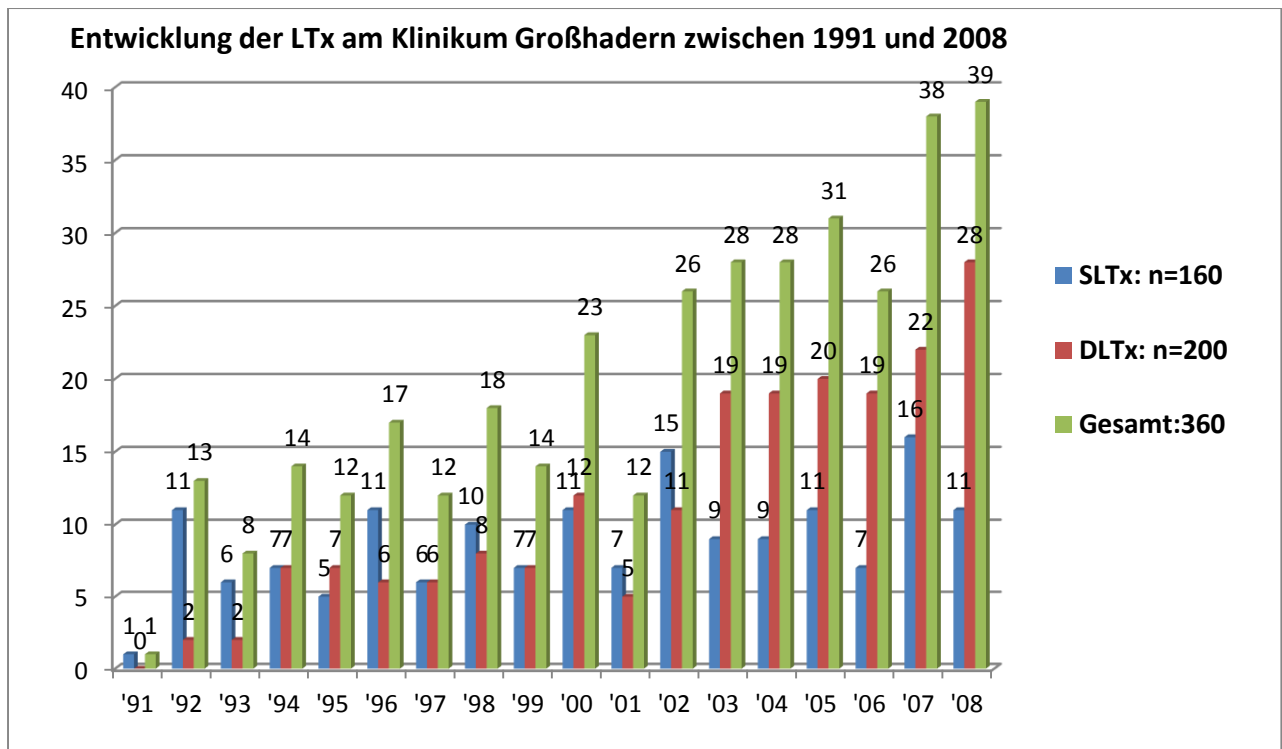


Abbildung 20: Entwicklung der Lungentransplantationen am Klinikum Großhadern zwischen 1991 und 2008. SLTx: Single-Lungentransplantation, DLTx: Double-Lungentransplantation.

3. Ergebnisse

3.1. Lungentransplantation und Überlebenszeiten

Bis 2005 betrug die Überlebensrate nach 3 Monaten 87,8%, nach sechs Monaten 83,0%, nach 1/3/5/7 und 10 Jahren jeweils 76,1%/ 61,5%/ 51,7% / 38,1% und 31,4%. Die mittlere Überlebensdauer betrug 5,71 (95% CI: 4,95-6,47) Jahre. Sogar der Überlebensraten-Unterschied zwischen 1991-1997 und 1998-2003 war mit einem $p = 0,09$ signifikant besser zu Gunsten der zweiten Periode. Dabei verbesserte sich die Überlebensrate ein Jahr nach der LTx von 69,9% auf 80,0%, drei Jahre nach der LTx von 56,2% auf 65,2% und nach fünf Jahren von 46,6% auf 55,7%. Während die mittlere Überlebensdauer in der Zeit 1991-1997 lediglich 3,48 Jahre betrug, stieg die Überlebensdauer in der Zeit 1998-2003 auf 4,06 Jahre an (Abbildung 21). In den Jahren 2003-2008 bestand eine deutliche Tendenz zur Verbesserung der Überlebensdauer. Die kumulative Überlebensdauer aller 354 Patienten, die zwischen 1991 und 2008 transplantiert wurden, betrug nach 2/5/10 und 12 Jahren 69,2%/ 60,8%/ 44,4% und 41,8% (Abbildung 21).

Die Abbildung 22 zeigt die deutlich bessere Überlebensrate der zwischen 1996 und 2008 transplantierten Patienten im Vergleich mit den Jahren davor, wobei die besten Ergebnisse nach 2005 erreicht wurden. Auch wenn die besten Ergebnisse in den

Alterskategorien 30-40 und 60-70 Jahre erreicht wurden, spielte das Alter insgesamt keine signifikante Rolle für das Langzeitüberleben (Abbildung 23).

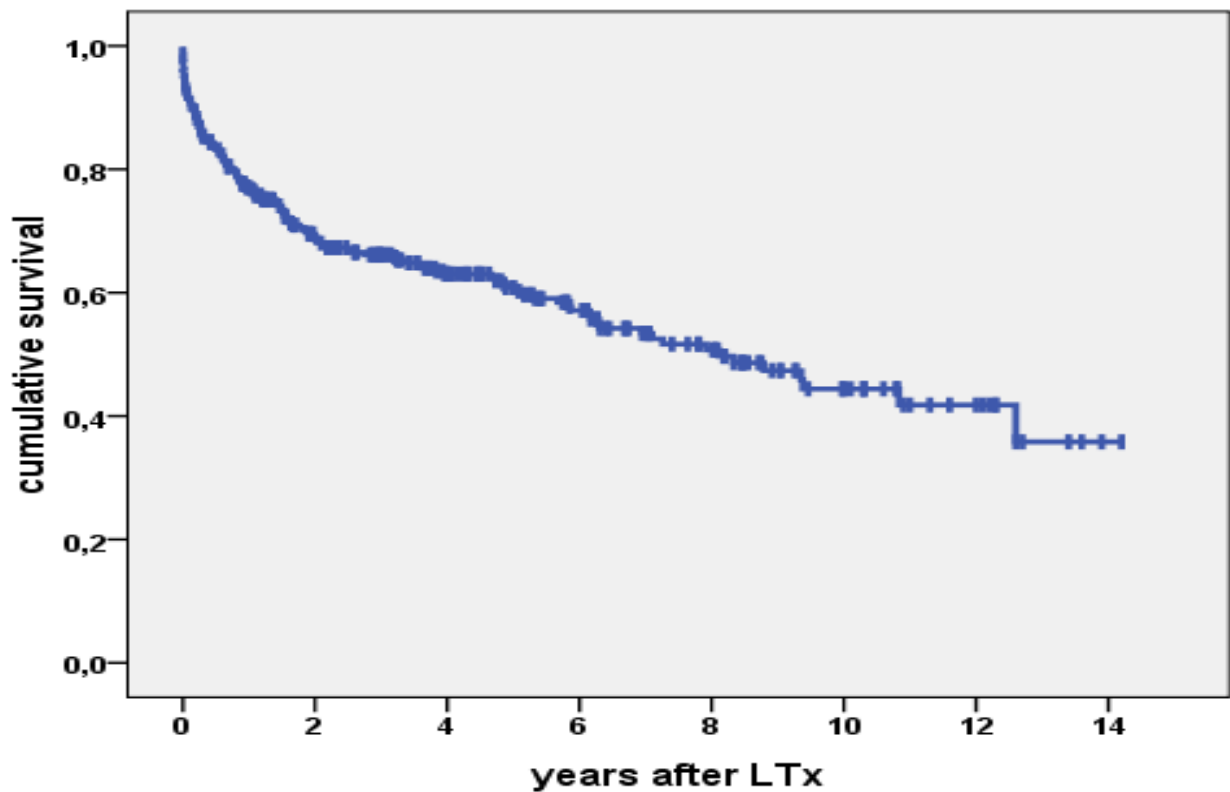


Abbildung 21: Entwicklung der Gesamtüberlebensrate der am Klinikum Großhadern zwischen 1991 und 2008 lungentransplantierten Patienten.

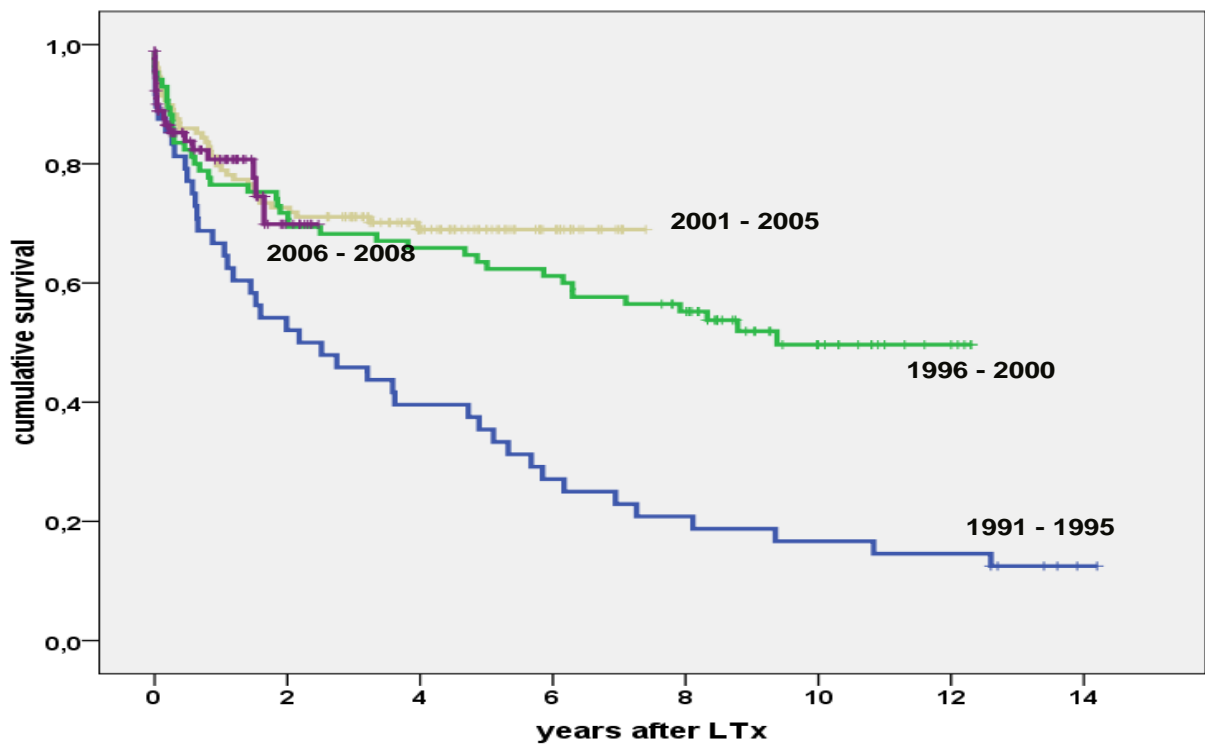


Abbildung 22: Entwicklung der Überlebensrate der am Klinikum Großhadern je nach Zeitperiode der zwischen 1991 und 2008 lungentransplantierten Patienten.

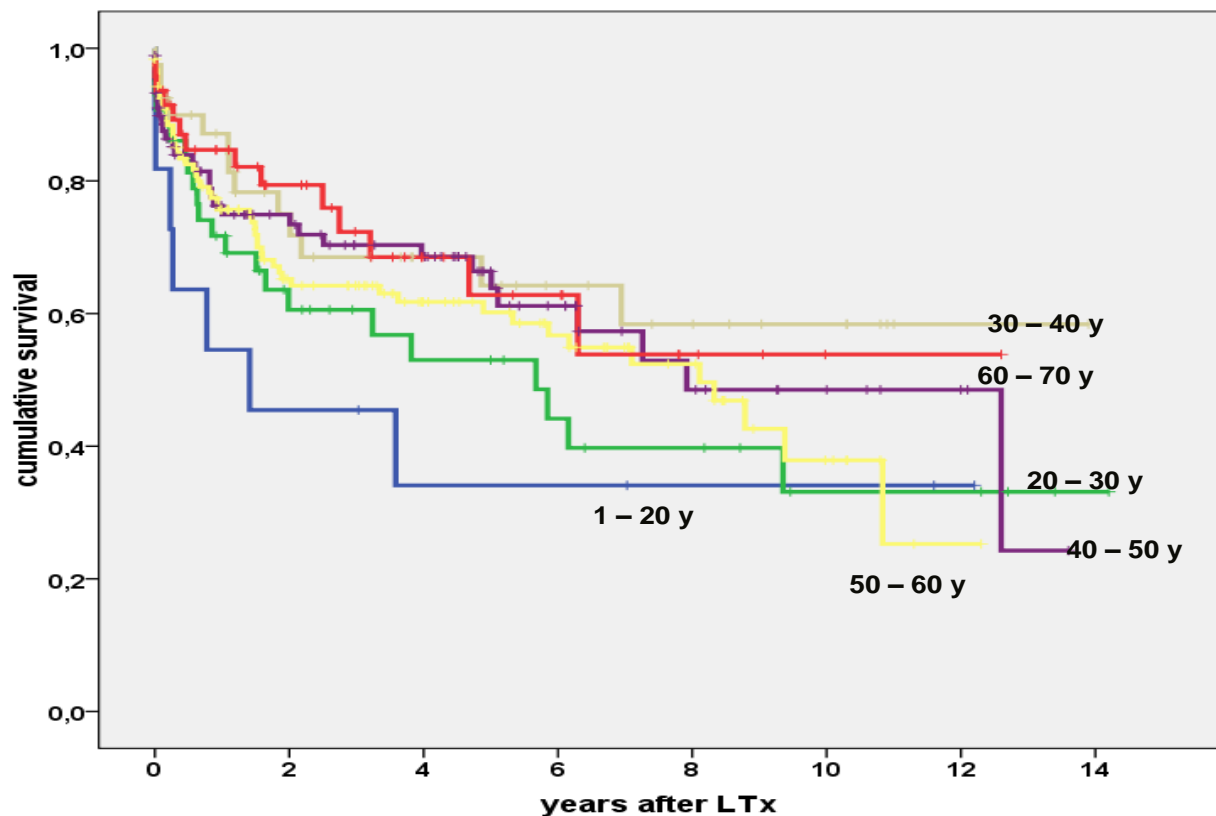


Abbildung 23: Entwicklung der Überlebensrate der am Klinikum Großhadern je nach Alterskategorie der zwischen 1991 und 2008 lungentransplantierten Patienten. Y = Jahr.

3.2. Überlebensdauer in Abhängigkeit von der Grunderkrankung

Als Grunderkrankung hatten 40% der Patienten Lungenfibrose, 29% Emphysem, 14% Zystische Fibrose, 5% andere Grunderkrankungen, 3% Lymphangiomeiomyomatose, 2% jeweils Sarkoidose und primäre pulmonale Hypertonie, 1,13% Bronchiektasie und <1% Histiozytose.

Die beste Überlebensdauer wurde bei den Grunderkrankungen Histiozytose, Bronchiektasie und Lymphangiomeiomyomatose beobachtet, wobei die schlechteste Überlebensdauer bei Patienten mit der Grunderkrankung Sarkoidose und Eisenmenger Syndrom (kongenital) festgestellt wurde. Ein signifikanter Unterschied der Überlebensdauer zwischen Emphysem, Zystischer Fibrose und Lungenfibrose wurde nicht festgestellt (Abbildung 24).

Auch bei Vergleich der drei Hauptindikationen für LTx (COPD, Lungenfibrose und Zystische Fibrose) wurde bei einem $p = 0,93$ kein signifikanter Unterschied beobachtet. Zystische Fibrose versus COPD ergab $p = 0,88$, Lungenfibrose versus Zystische Fibrose $p = 0,80$ und Lungenfibrose versus COPD $p = 0,90$. Auch beim Vergleich der Überlebensdauer von Zystischer Fibrose (5,45 Jahre), Lungenfibrose (5,0 Jahre) und COPD (5,40 Jahre), ist kein signifikanter Unterschied zu sehen. Die 6 monatige/ 1 jährige/ 3 jährige/ 5 jährige / 7 jährige und 10 jährige Überlebensdauer für Zystische Fibrose war 84,1%/ 76,1%/ 65,4%/

51%/ 40,1% und 23,9%. Die 6 monatige/ 1 jährige/ 3 jährige/ 5 jährige / 7 jährige und 10 jährige Überlebensdauer für COPD war 86,1%/ 73,9%/ 51,1%/ 46,8%/ 45,2% und 45,0%. Die 6 monatige/ 1 jährige/ 3 jährige/ 5 jährige / 7 jährige und 10 jährige Überlebensdauer für Lungenfibrose war 80,2%/ 73,7%/ 60,0%/ 54,4%/ 35,2% und 26,9,0%. Während im Zeitintervall 1998-2003, im Vergleich mit dem Zeitintervall 1991-1997, bei der Lungenfibrose eine signifikante Verbesserung des Überlebens ($p = 0,05$) festgestellt wurde, konnte für die gleichen Zeitintervalle bei Zystischer Fibrose ($p = 0,75$) und COPD ($p = 0,66$) keine Besserung beobachtet werden.

Präoperative Diagnosen

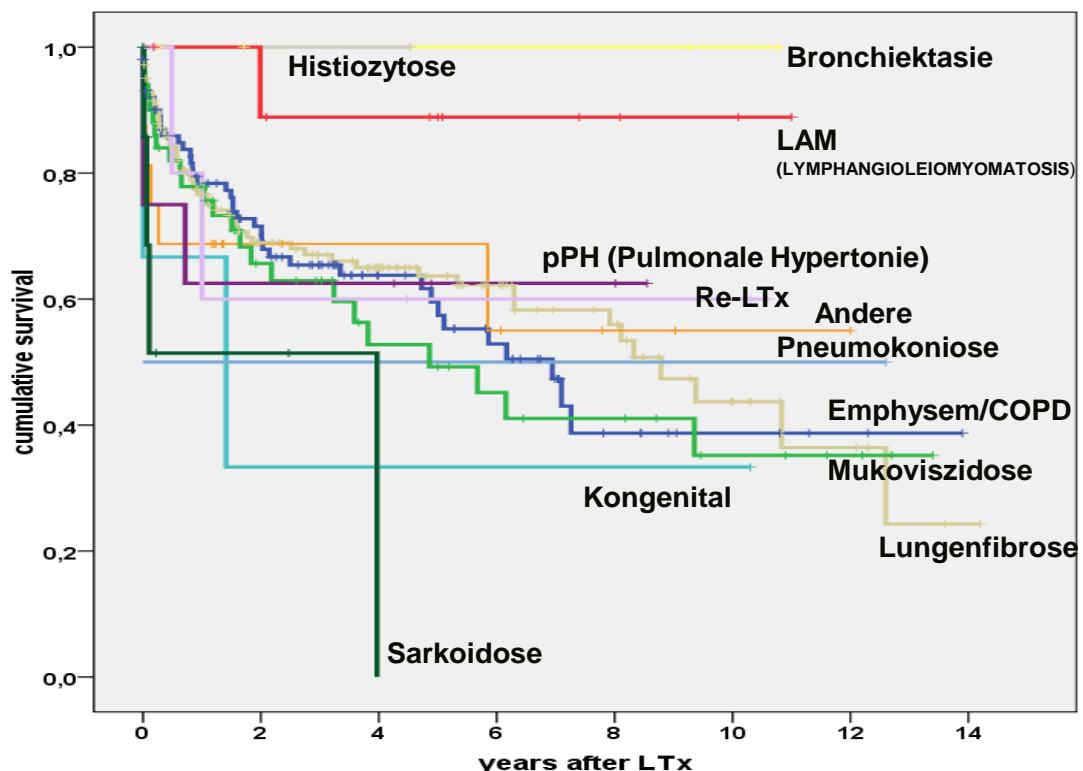


Abbildung 24: Entwicklung der Überlebensrate der am Klinikum Großhadern je nach Grunderkrankung zwischen 1991 und 2008 lungentransplantierten Patienten.

3.3 Überlebensdauer in Abhängigkeit von der Immunsuppression

Alle Patienten wurden eingeteilt in (GI) Gruppe I (Prednisolon + Cyclosporin (CyA) + Azathioprin (Aza)) 11,3%, (GII) Gruppe II (Prednisolon + Cyclosporin (CyA) + Mycophenolat Mofetil (MMF)) 3,1%, (GIII) Gruppe III (Prednisolon + Tacrolimus (Tac) + Azathioprin (Aza)) 6,6%, (GIV) Gruppe IV (Prednisolon + Tacrolimus(Tac) + Mycophenolat Mofetil (MMF)) 68,5% und (GV) Gruppe V (Prednisolon + Tacrolimus (Tac) + Sirolimus (Sir)) 2,2% (Abbildung 25).

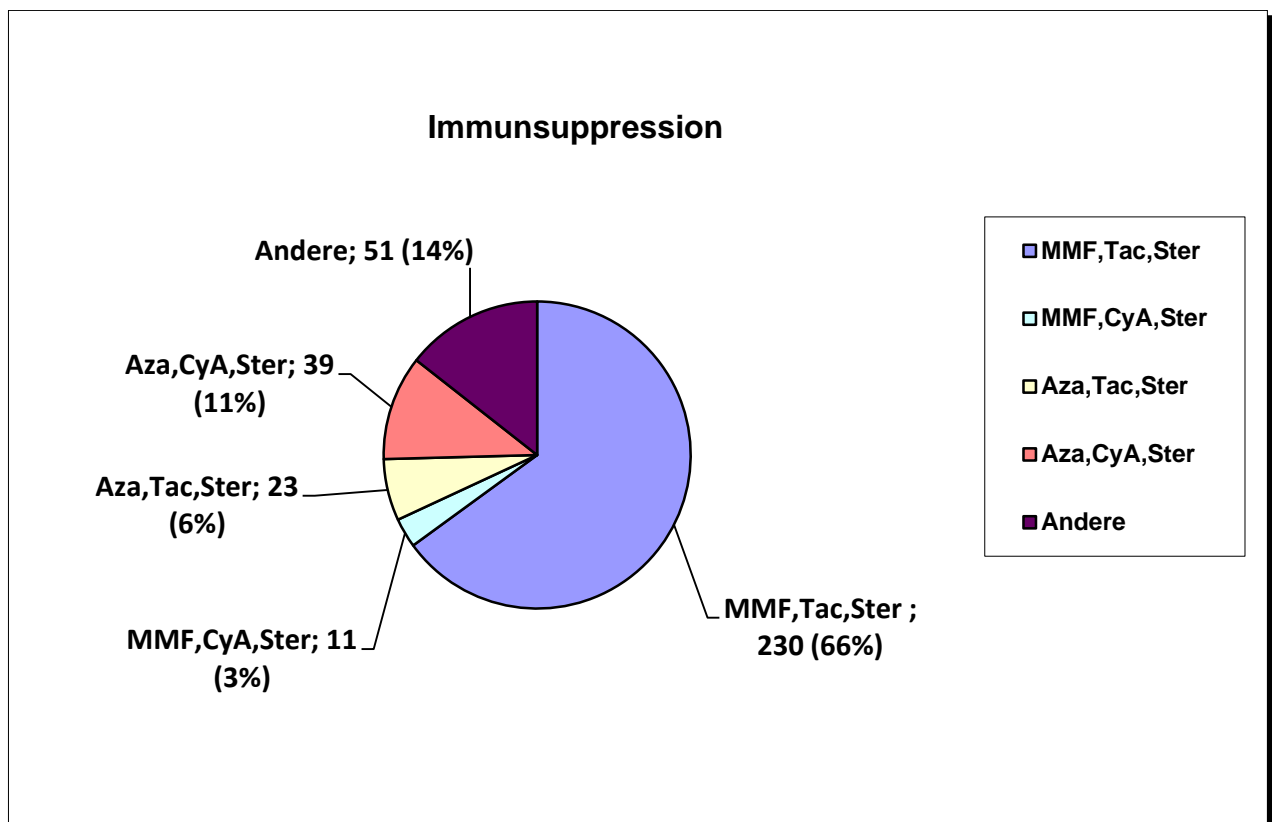


Abbildung 25: Immunsuppressionskombinationen.

Ster: Prednisolon, CyA: Cyclosporin, Aza: Azathioprin, MMF: Mycophenolat Mofetil, Tac: Tacrolimus.

Nach Vergleich der Ergebnisse bezüglich Überlebensdauer wurde festgestellt, dass die GIV (Tac + MMF), die bei 68,5% der Patienten verabreicht wurde, im Vergleich mit allen anderen Gruppen einen signifikanten Überlebensvorteil hatte, wobei die GI die schlechtesten Ergebnisse zeigte (Abbildung 26).

Der direkte Vergleich zwischen GIV (Tac + MMF) und GI (CyA + Aza) ergab einen signifikanten Unterschied $p < 0,001$, wobei die Überlebensdauer in der GI nach 2/5/10/ und 12 Jahren 48,8%/ 31,7%/ 12,2% und 9,8% betrug. Dahingegen war die Überlebensdauer in der GIV (Tac + MMF) nach 2/5/10/ und 12 Jahren viel besser und betrug 74,1%/ 67,1%/ 67,1% und 67,1% (Abbildung 26).

Auch die GII (CyA + MMF) zeigte im Vergleich mit der GI (CyA + Aza) ein signifikant besseres Ergebnis $p = 0,019$, wobei die Überlebensdauer in der GI nach 2/5/10/ und 12 Jahren 48,8%/ 31,7%/ 12,2% und 9,8% betrug. Die Überlebensdauer in der GII (CyA + MMF) nach 2/5/10/ und 12 Jahren war viel besser und betrug 72,7%/ 63,6%/ 50,9% und 50,9% (Abbildung 26).

Auch der Vergleich der Ergebnisse der GIII (Tac + Aza) mit denen der GI (CyA + Aza) zeigte ein signifikant besseres Ergebnis $p < 0,001$, wobei die Überlebensdauer in der GI nach 2/5/10/ und 12 Jahren 48,8%/ 31,7%/ 12,2% und 9,8% betrug. Die Überlebensdauer in der GIII (Tac + Aza) nach 2/5/10/ und 12 Jahren war viel besser und betrug 87,5%/ 83,3%/ 48,2% und 32,1% (Abbildung 26).

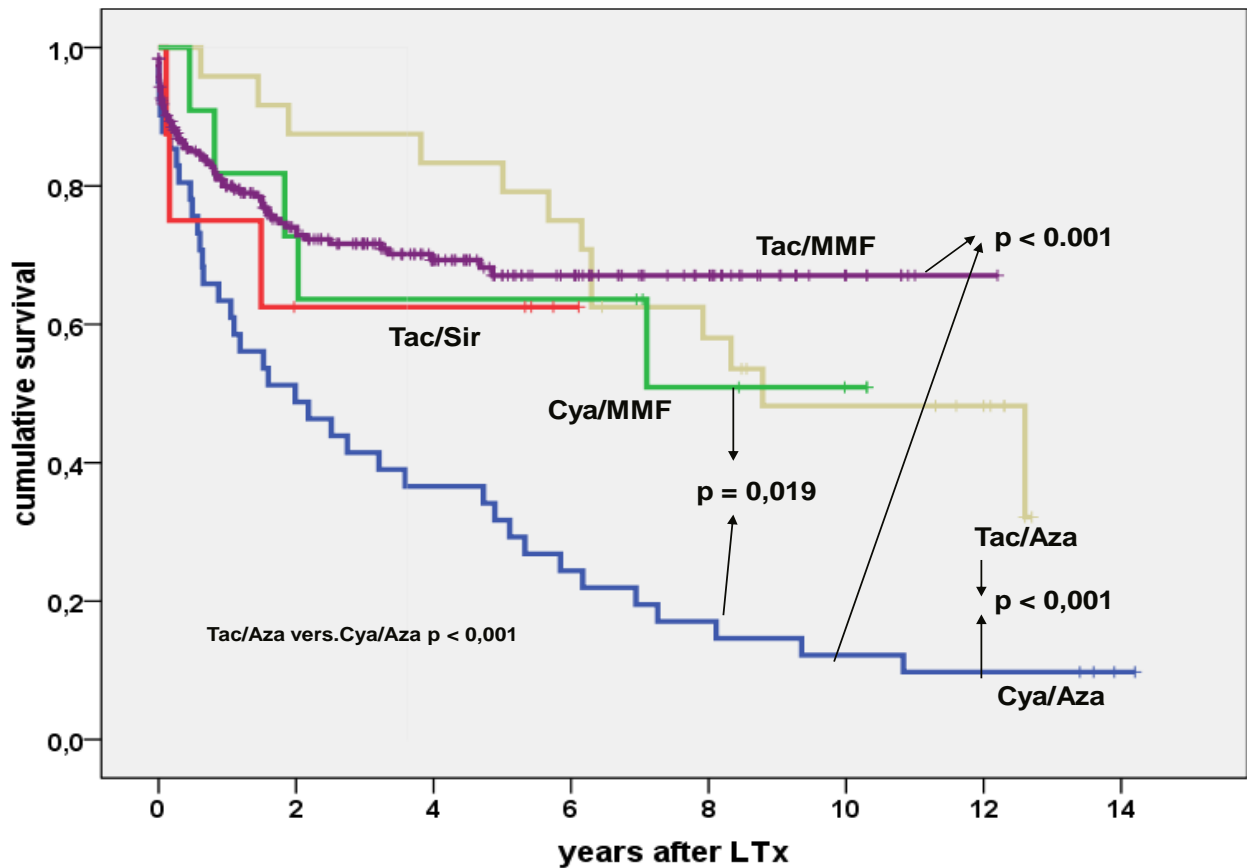


Abbildung 26: Überlebensdauer in Abhängigkeit von der Immunsuppressionskombination.

Auch der direkte Vergleich der einzelnen Immunsuppressiva zeigte die schlechtesten Ergebnisse bei Aza. Der Unterschied zwischen Aza. und MMF war mit einem $p < 0,001$ signifikant besser zu Gunsten von MMF (Abbildung 27).

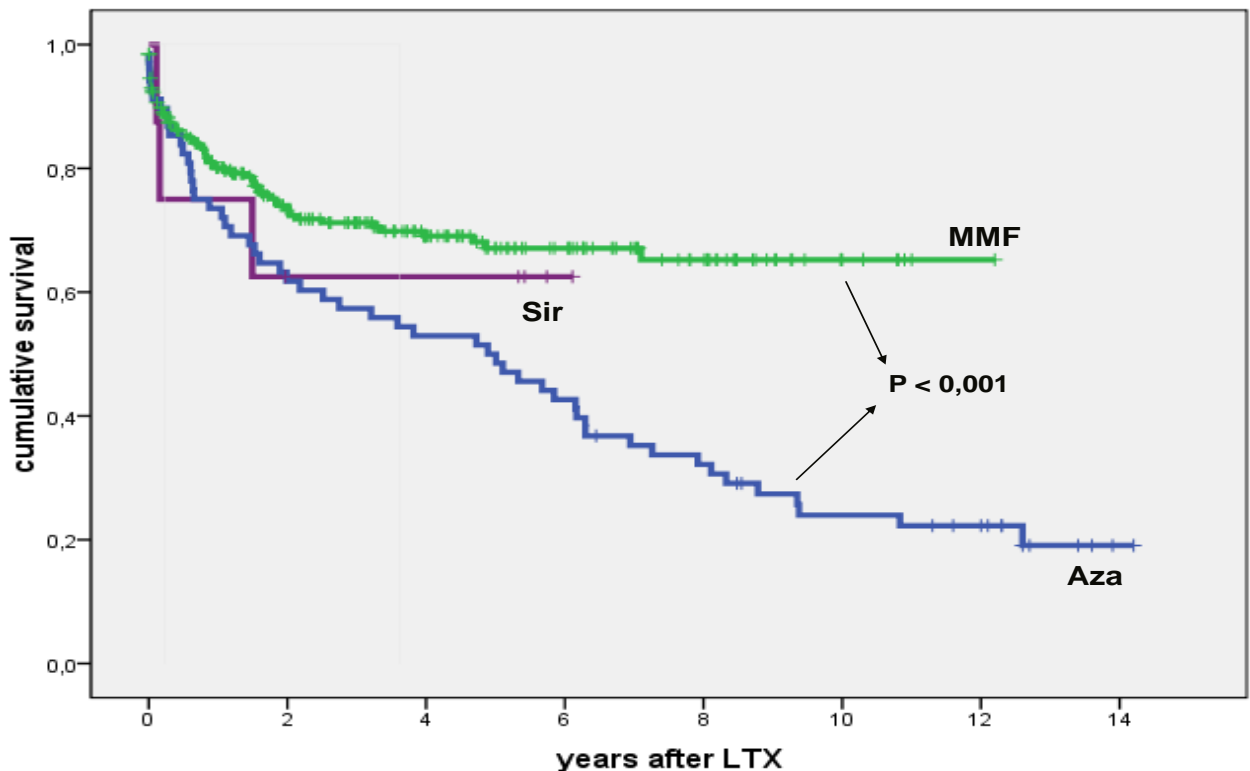


Abbildung 27: Überlebensdauer in Abhängigkeit von den einzelnen Immunsuppressiva.

3.4 Überlebensdauer im Vergleich SLTx versus DLTx

Bis auf die dritte Alterskategorie, wurden in allen anderen Alterskategorien SLTx rechts durchgeführt. Während es in der ersten und zweiten Alterskategorie jeweils nur 2 SLTx rechts (1,20%) waren, waren es in der vierten Alterskategorie 15 (9,10%), in der sechsten Alterskategorie 16 (9,70%) und in der fünften Alterskategorie sogar 40 (24,20%) (Tabelle 8). Die meisten SLTx links wurden in der fünften Alterskategorie durchgeführt $n = 43$ (26,00%), gefolgt von der sechsten Alterskategorie $n = 22$ (13,30%), wobei die vierte Alterskategorie $n = 16$ (9,70%) und die dritte Alterskategorie $n = 6$ (3,65%) ausmachten. In der zweiten Alterskategorie waren es lediglich $n = 3$ (1,85%).

Die meisten DLTx wurden in der vierten Alterskategorie durchgeführt mit $n = 60$ (30,80%), gefolgt von der fünften Alterskategorie $n = 46$ (23,48%). Die zweite Alterskategorie machte $n = 39$ (20,00%) und die dritte Alterskategorie $n = 28$ (14,40%) aus. In der sechsten Alterskategorie waren es nur $n = 13$ (6,64%) und in der ersten Alterskategorie lediglich $n = 9$ (4,60%).

Die Überlebensdauer von SLTx im Vergleich zu DLTx bei gleichen Bedingungen ist deutlich schlechter ($p = 0,06$) (Abbildung 28). Während die DLTx-Patienten durchschnittlich 6,65 (95% CI: 5,50-7,81) Jahre überlebt haben, starben die SLTx-Patienten durchschnittlich nach 4,74 Jahren (95% CI: 3,88-5,60), dabei überlebten die rechtsseitig LTx-Patienten minimal länger als die linksseitig LTx-Patienten. Die Überlebensrate der SLTx-Patienten betrug nach 1/3/5/7 und 10 Jahren jeweils 73,5%/ 56,3%/ 46,1%/ 32,8% und 29,3%.

Die Überlebensrate der DLTx-Patienten betrug nach 1/3/5/7 und 10 Jahren jeweils 81,1%/ 71,5%/ 60,7%/ 46,5% und 38,9%. Es ist festzustellen, dass sich das Überleben der SLTx-Patienten im Vergleich zu den Jahren vor 2005 eher verbessert, während das Überleben der DLTx-Patienten ohne nennenswerte Änderung bleibt.

Alter in Jahren	Single-LTx 45,7%		Double-LTx 54,3%
	Rechts 45,4%	Links 54,6%	
1 - 20	n =2 1,20%	-/-	n = 9 4,60%
21 – 30	n =2 1,20%	n =3 1,85%	n =39 20,00%
31 – 40	-/-	n =6 3,65%	n =28 14,40%
41 – 50	n =15 9,10%	n =16 9,70%	n =60 30,80%
51 – 60	n =40 24,20%	n =43 26,00%	n =46 23,48%
61 – 70	n =16 9,70%	n =22 13,30%	n =13 6,64%
Gesamt 360	75	90	195

Tabelle 8: Anteil der verschiedenen Alterskategorien an SLTx (SLTx rechts und SLTx links) sowie an DLTx . Abkürzungen: n = Patientenanzahl.

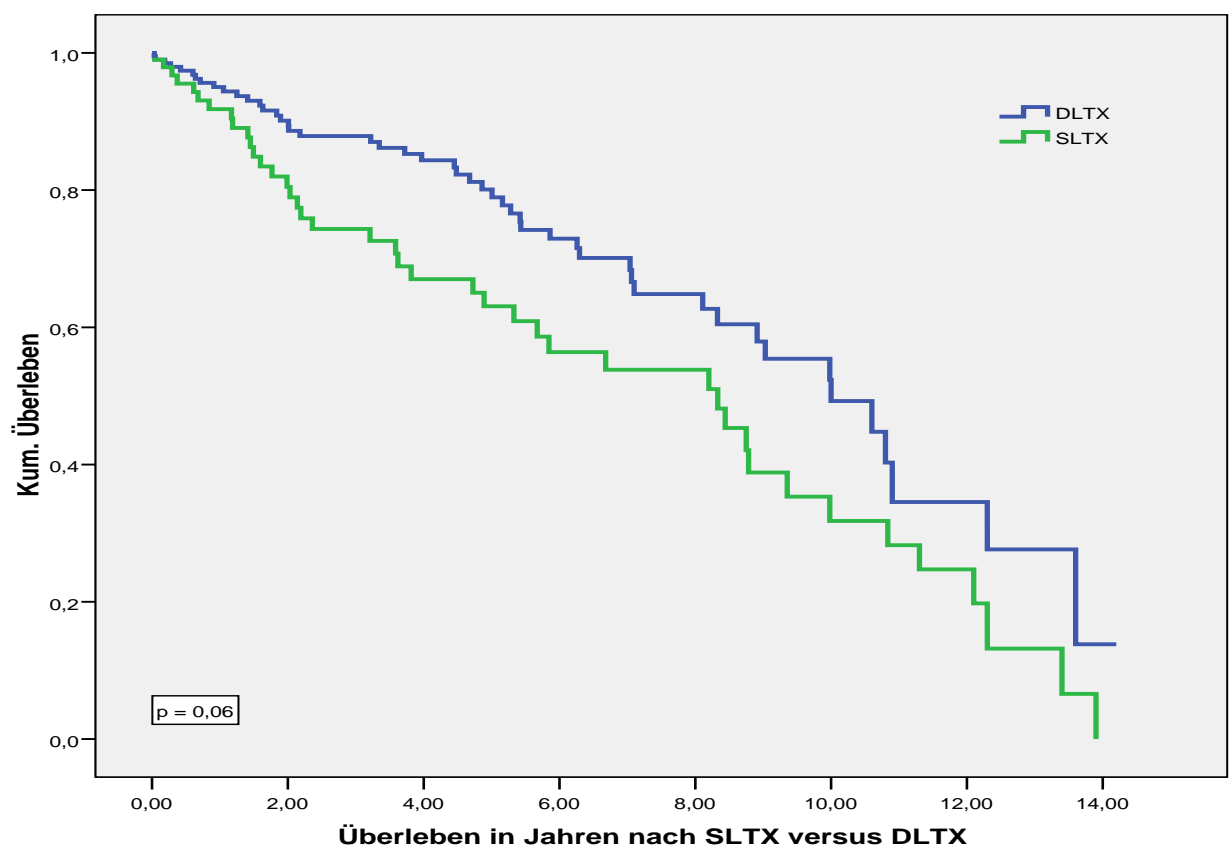


Abbildung 28: Überlebensdauer in Abhängigkeit von SLTx bzw. DLTx.

3.5. BOS-Freie Überlebensdauer

3.5.1. BOS-Freie Überlebensdauer in Abhängigkeit von der Immunsuppression

Um herauszufinden, welche Immunsuppressionskombination die längste BOS-Freie Überlebensdauer ergibt, wurden alle Patienten, analog zur Untersuchung von Überleben und akuter Abstoßung, in fünf Gruppen eingeteilt. (GI) Gruppe I (Prednisolon + Cyclosporin (CyA) + Azathioprin (Aza)) 11,3%, (GII) Gruppe II (Prednisolon + Cyclosporin (CyA) + Mycophenolat Mofetil (MMF)) 3,1%, (GIII) Gruppe III (Prednisolon + Tacrolimus (Tac) + Azathioprin (Aza)) 6,6%, (GIV) Gruppe IV (Prednisolon + Tacrolimus (Tac) + Mycophenolat Mofetil (MMF)) 68,5% und (GV) Gruppe V (Prednisolon + Tacrolimus (Tac) + Sirolimus (Sir)) 2,2% (Abbildung 29).

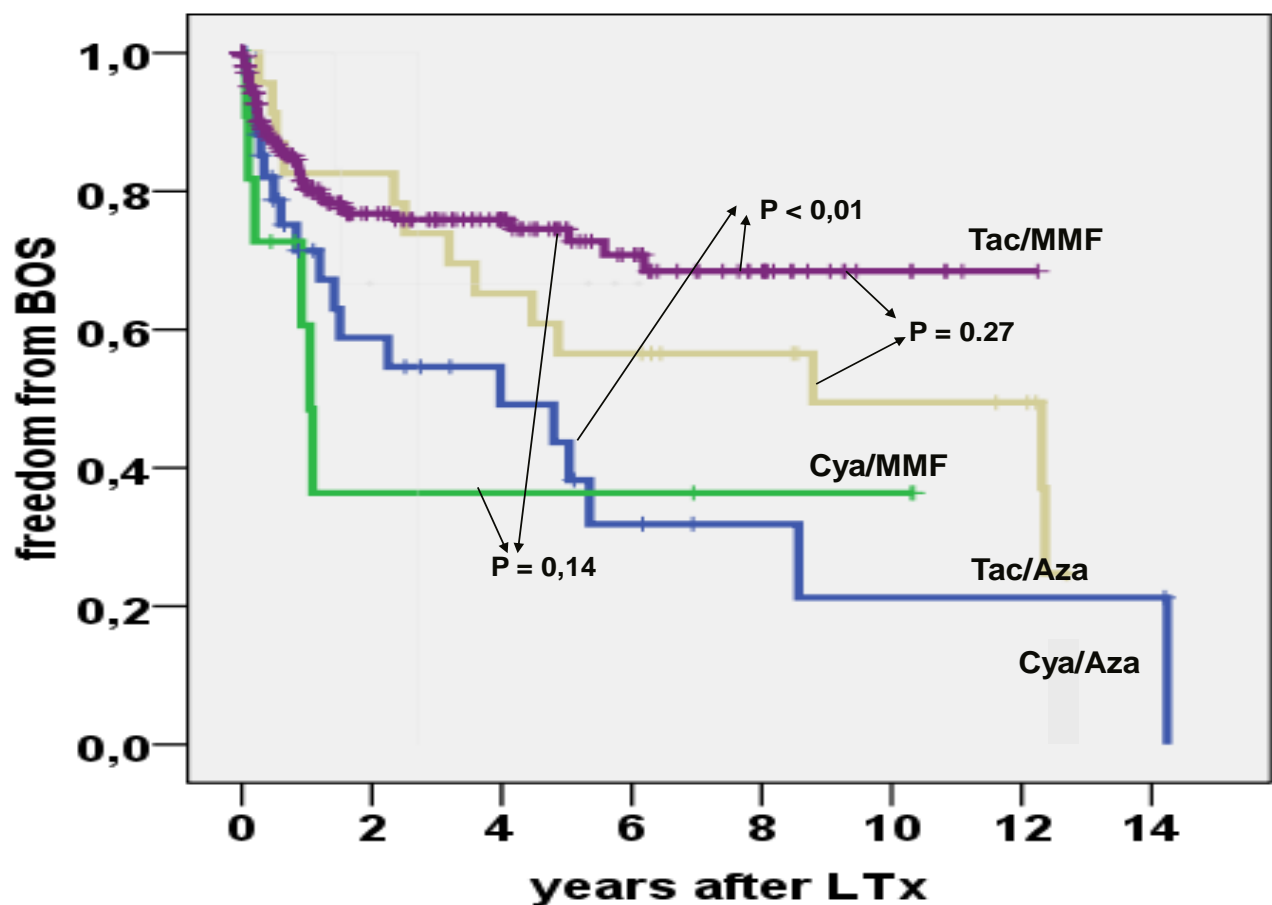


Abbildung 29: BOS-Freie Überlebensdauer in Abhängigkeit von der Immunsuppression.

Die BOS-Freie Überlebensdauer war am längsten in der GIV (Tac + MMF) und war im Vergleich mit der GI (CyA + Aza) mit einem $p < 0,01$ signifikant besser als in allen anderen Gruppen. Auch im Vergleich mit der GIII (Tac + Aza) $p = 0,27$ bzw. mit der GII (CyA + MMF) $p = 0,14$ zeigte die GIV (Tac + MMF) deutlich bessere Ergebnisse (Abbildungen 29 und 31).

Die BOS-Freie Überlebensdauer war nach 2/5/10/ und 12 Jahren in der GIV (Tac + MMF) mit 76,8%/ 74,5%/ 68,4%/ 68,4%, und in der GIII (Tac + Aza) mit 82,6%/ 56,5%/ 49,5%

und 49.5% signifikant besser als in der GII (CyA + MMF) mit 36,4%/ 36,4%/ 36,4% bzw. in der GI (CyA + Aza) mit 58,8%/ 43,7%/ 21,2% und 21,2%.

Auch im direkten Vergleich der einzelnen Wirkstoffe MMF mit Aza wurde die Überlegenheit von MMF mit einem $p = 0,02$ deutlich bestätigt (Abbildung 30).

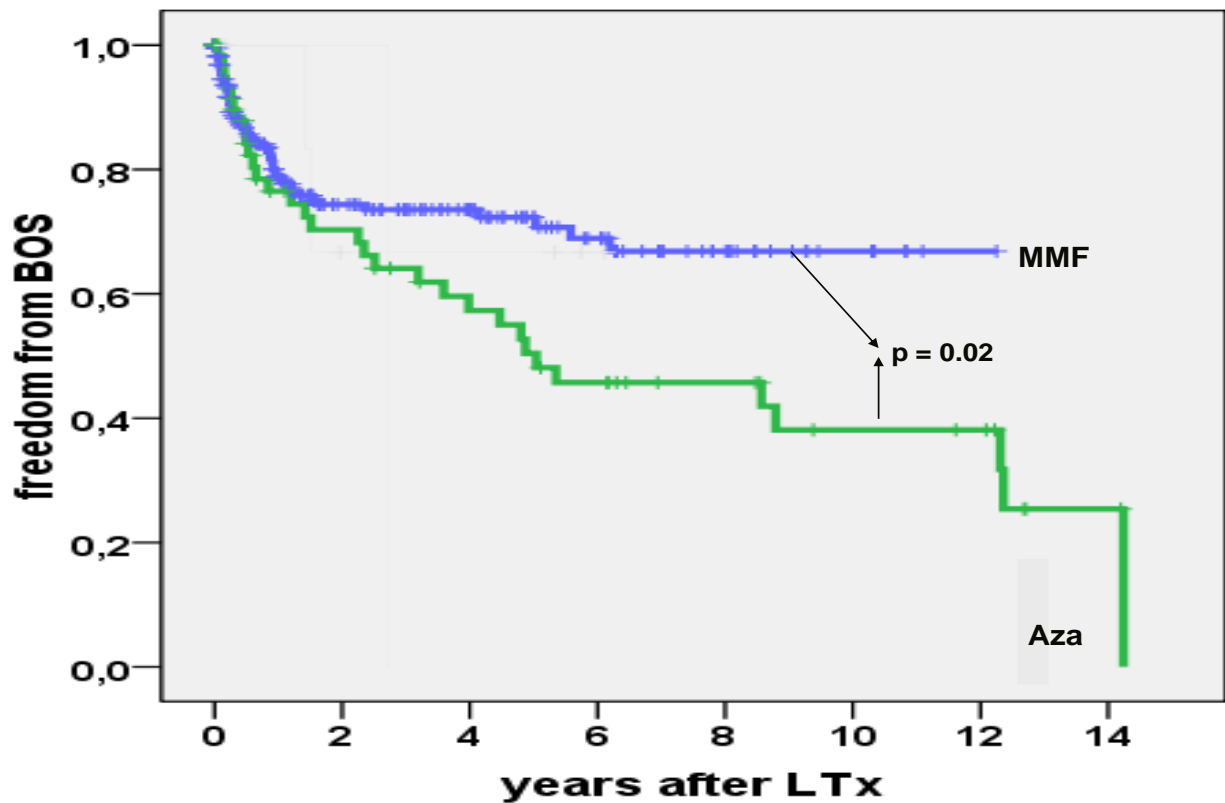


Abbildung 30: BOS-Freie Überlebensdauer in Abhängigkeit von den einzelnen Wirkstoffen MMF bzw. Aza.

Das Stadium BOS 1 trat durchschnittlich nach 5,30 Jahren (95% CI: 4,69-5,90) auf, das BOS Stadium ≥ 2 nach 5,80 Jahren (95% CI: 5,31-6,29) und das BOS Stadium ≥ 3 nach 6,28 Jahren (95% CI: 5,84-6,71). Nach einem Jahr hatten 4,2% der transplantierten Patienten ein BOS Stadium ≥ 1 , 1,4% das BOS Stadium ≥ 2 und 1,0% das BOS Stadium ≥ 3 . Nach drei Jahren hatten 22,1% der transplantierten Patienten ein BOS Stadium ≥ 1 , nach fünf Jahren waren es 27,2% und nach sechs Jahren 27,3%.

Ein BOS Stadium ≥ 2 hatten nach drei Jahren 12,1% der transplantierten Patienten und nach fünf Jahren waren es 27,9%.

BOS Stadium ≥ 3 wurde nach drei Jahren bei 7,9% und nach fünf Jahren bei 16,1% der Patienten festgestellt.

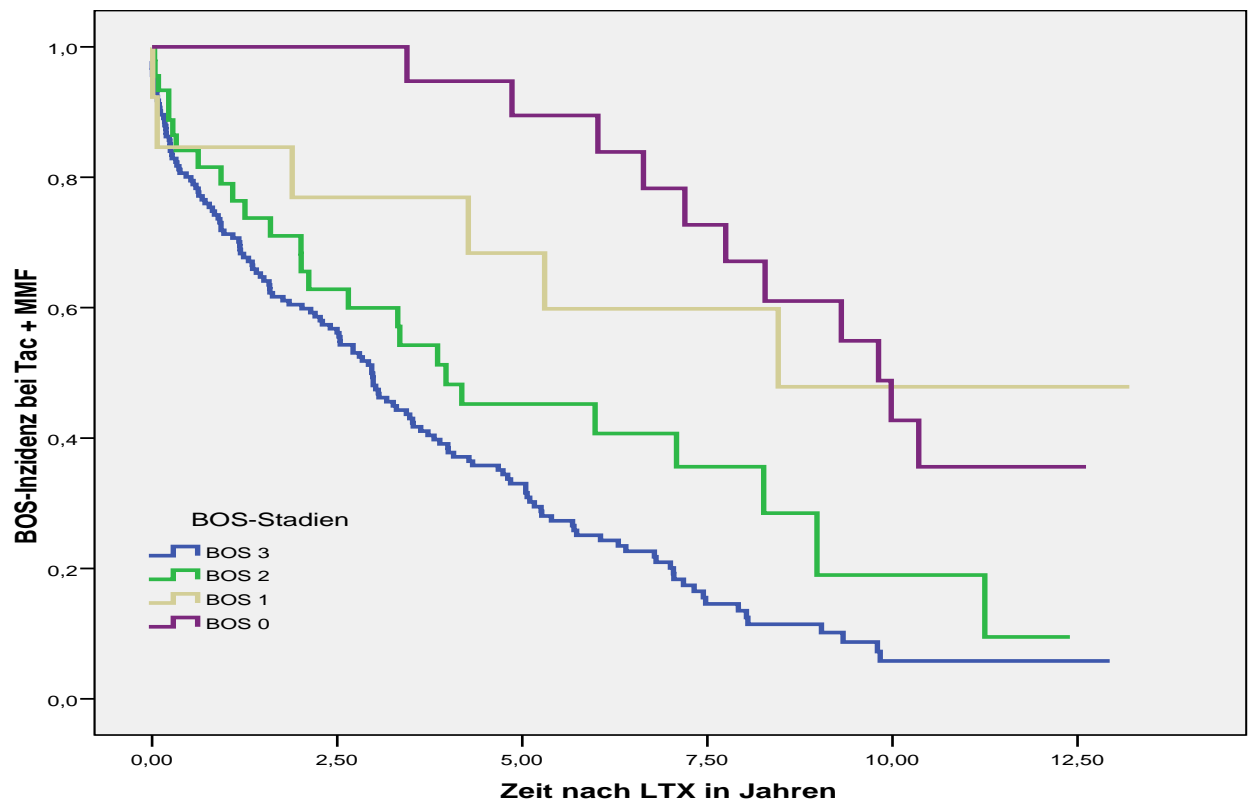


Abbildung 31: BOS-Inzidenz in Abhängigkeit von der Immunsuppressionskombination (Tac + MMF).

3.5.2. BOS-Freie Überlebensdauer in Abhängigkeit von der Konservierungslösung

Hinsichtlich BOS waren die besten Ergebnisse in der Kombination Perfadex® (DLTx) erreicht. Diese Kombination war gegenüber Perfadex® (SLTx) mit einem $p = 0,27$ deutlich besser. Aber auch die Kombination Perfadex® (SLTx), die im Vergleich mit Perfadex® (DLTx) wesentlich schlechtere Ergebnisse erzielt hat, war im Vergleich mit Eurocollins® (SLTx) und Eurocollins® (DLTx) wesentlich besser. Die Gruppe mit der Kombination Perfadex® (DLTx) war durchschnittlich 6,2 Monate länger BOS-Frei als Eurocollins® (SLTx) und Eurocollins® (DLTx) (Abbildung 32).

Auch der Gesamtvergleich beider Konservierungslösungen Perfadex® und Eurocollins® hat mit einem $p = 0,013$ eine deutliche Überlegenheit von Perfadex® gezeigt (Abbildung 33).

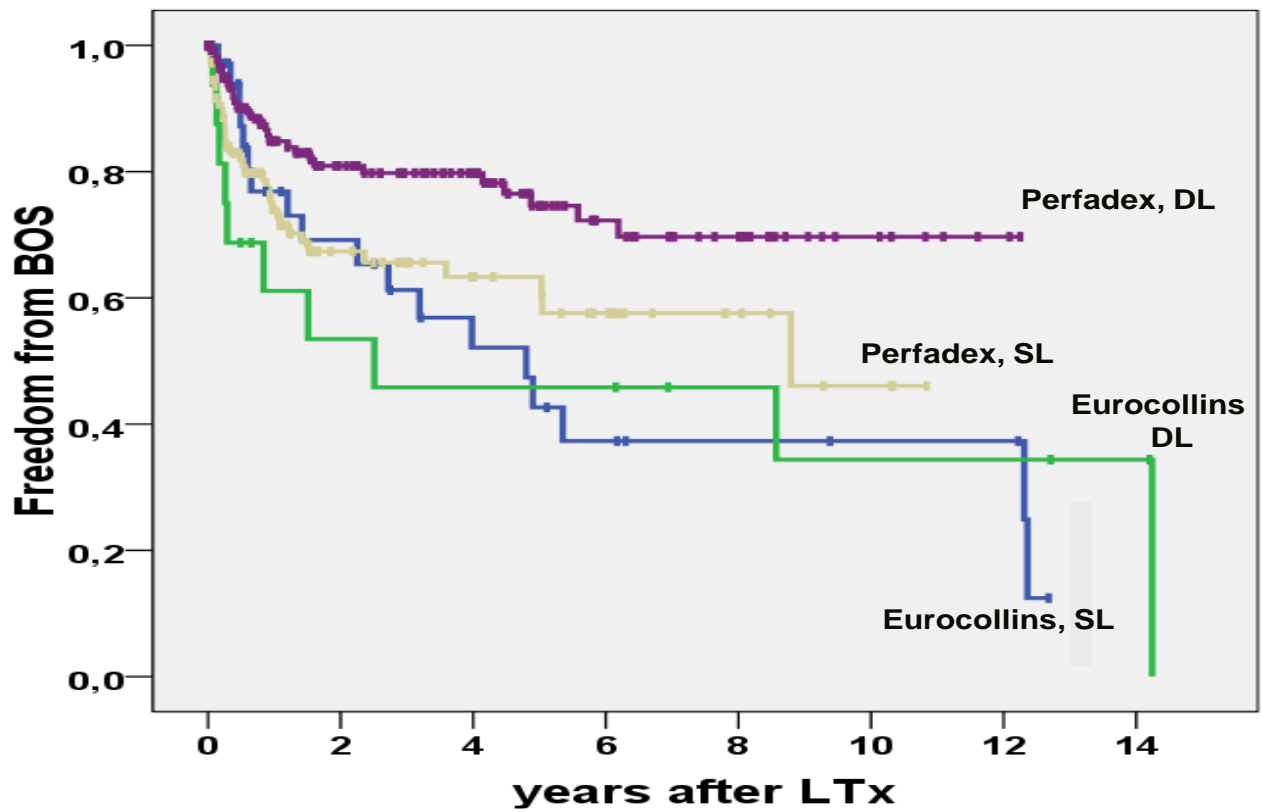


Abbildung 32: BOS-Freie Überlebensdauer in Abhängigkeit von der Konservierungslösung.

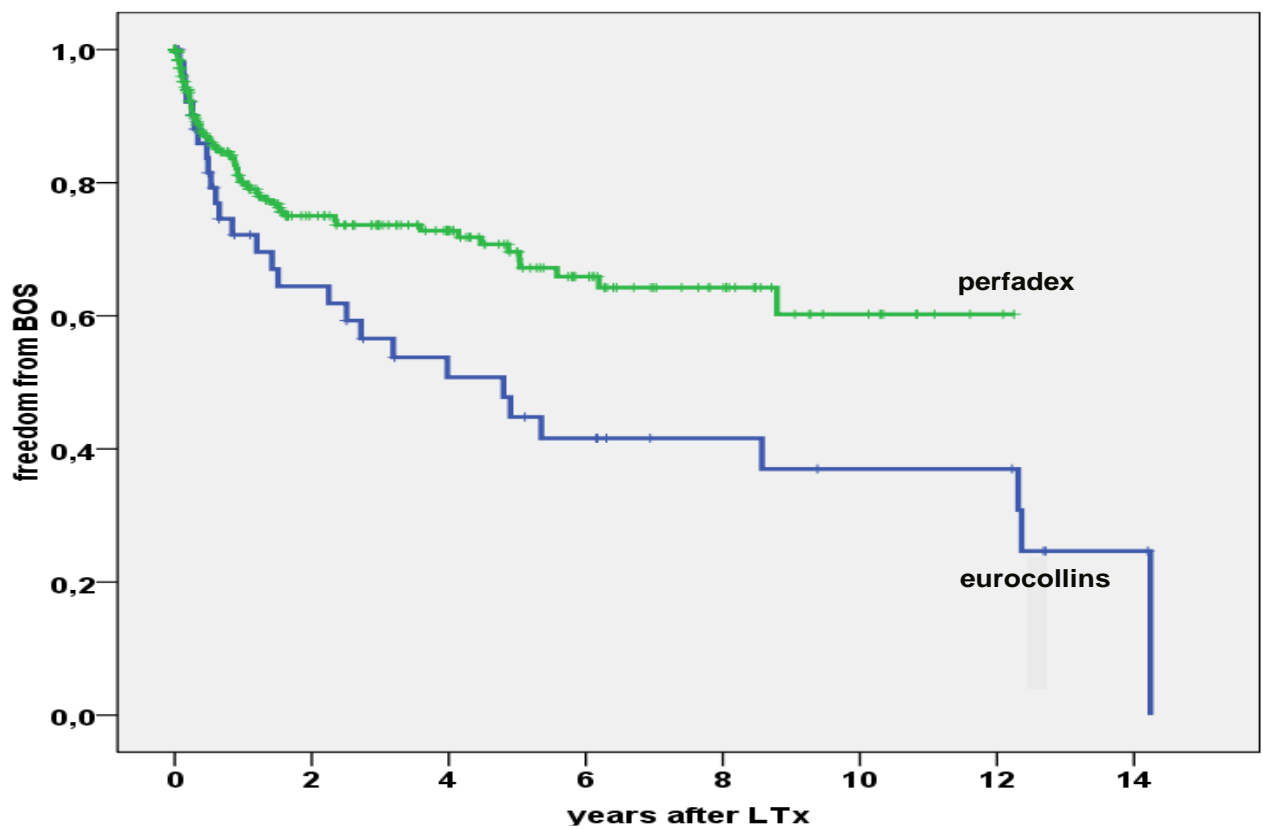


Abbildung 33: BOS-Freie Überlebensdauer in Abhängigkeit von der Konservierungslösung.

3.5.3. BOS-Freie Überlebensdauer in Abhängigkeit vom Geschlecht des Empfängers

Ob der Empfänger männlich oder weiblich ist, spielte dies keine entscheidende Rolle ($p = 0,36$) (Abbildung 34). Für das Auftreten von $BOS \geq 1$ ($p = 0,32$), $BOS \geq 2$ ($p = 1,1$) und $BOS \geq 3$ ($p = 1,1$) war das Geschlecht nicht wichtig (Abbildungen 34 und 35).

Durchschnittlich betrugen die BOS-Freien Intervalle bei männlichen Patienten nach LTx für das Stadium $BOS \geq 1$ 4,8 Jahre (95% CI: 4,03-5,6), bei weiblichen Patienten 5,41 Jahre (95% CI: 4,71-6,11). Für das Stadium $BOS \geq 2$ betrug das BOS-Freie Intervall bei männlichen Patienten 5,62 Jahre (95% CI: 4,81-6,43) und bei weiblichen Patienten 5,44 Jahre (95% CI: 4,49-6,39). Für das Stadium $BOS \geq 3$ lagen die BOS-Freien Intervalle bei männlichen Patienten bei 5,90 Jahren (95% CI: 5,21-6,60) und bei weiblichen Patienten bei 6,16 Jahren (95% CI: 5,73-6,59).

Von $BOS \geq 1$ waren nach einem Jahr 5,4%, nach drei Jahren 30,2% und nach fünf Jahren 29,6% der männlichen und jeweils 3,7%, 16,1% bzw. 26,9% der weiblichen Patienten betroffen. Von $BOS \geq 2$ waren nach einem Jahr 0,0%, nach drei Jahren 8,4% und nach fünf Jahren 26,9% der männlichen und jeweils 1,8%, 15,9% bzw. 27,3% der weiblichen Patienten betroffen. Von $BOS \geq 3$ waren nach einem Jahr 0,0%, nach drei Jahren 8,1% und nach fünf Jahren 16,9% der männlichen und jeweils 1,9%, 15,3% bzw. 26,6% der weiblichen Patienten betroffen.

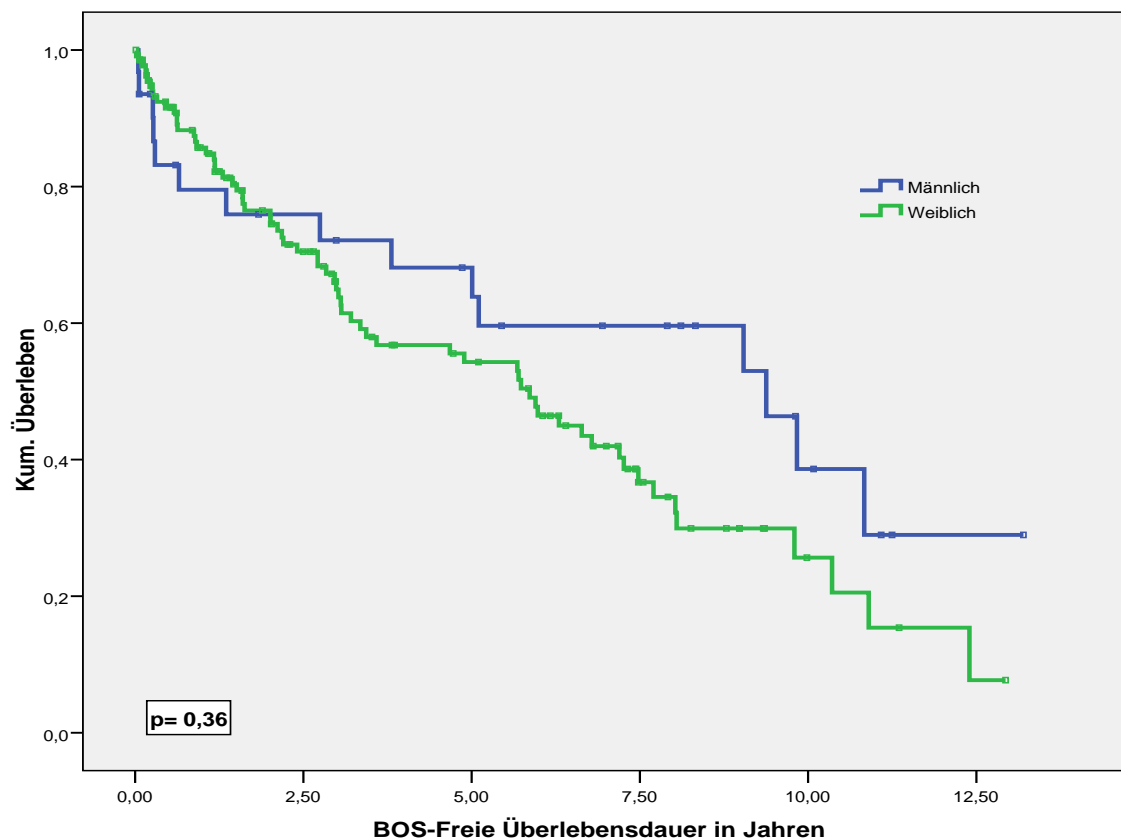


Abbildung 34: BOS-Freie Überlebensdauer in Abhängigkeit vom Geschlecht des Empfängers.

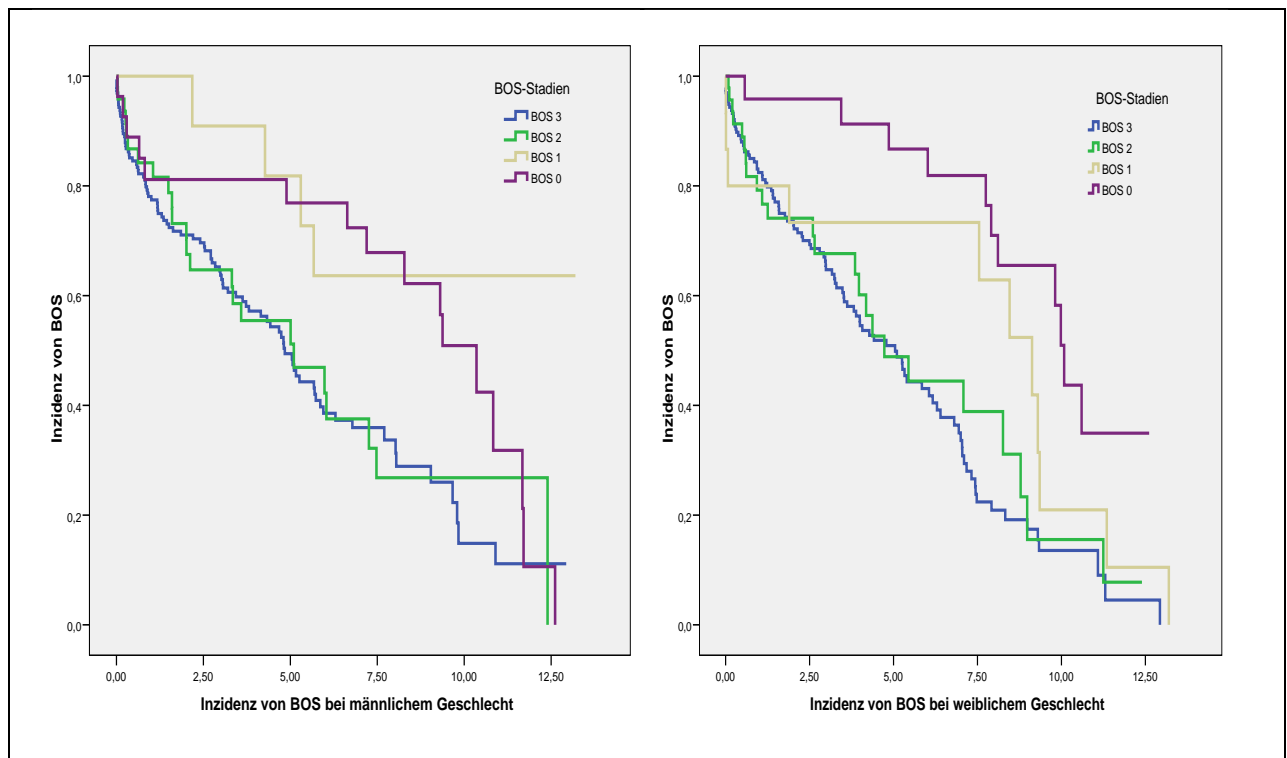


Abbildung 35: Inzidenz von BOS in Abhängigkeit vom Geschlecht des Empfängers.

3.5.4. BOS-Freie Überlebensdauer in Abhängigkeit vom CMV-Mismatch

Für das Auftreten von $\text{BOS} \geq 1$ ($p = 0,57$), $\text{BOS} \geq 2$ ($p = 0,71$) und $\text{BOS} \geq 3$ ($p = 0,26$) war das CMV-Mismatch nicht von großer Bedeutung. Im Falle einer Risikokombination (E-/S+) vergingen durchschnittlich 4,49 (95% CI: 3,78-5,20) Jahre bis ein $\text{BOS} \geq 1$ aufgetreten war, bei den anderen Kombinationen (E-/S-, E+/S+, E+/S-) trat $\text{BOS} \geq 1$ mehr oder weniger nach gleicher Zeit auf, nämlich nach 5,64 Jahren (95% CI: 4,77-6,51).

4,6% der Patienten in der Risikogruppe hatten nach einem Jahr $\text{BOS} \geq 1$, nach drei Jahren 18,2% und nach fünf Jahren waren es 19,1%. Während 4,5% der Patienten in der Nicht-Risikogruppe hatten nach einem Jahr $\text{BOS} \geq 1$, nach drei Jahren 22,2% und nach fünf Jahren waren es 29,6%.

$\text{BOS} \geq 2$ entwickelte sich bei der risikoreichen Gruppe durchschnittlich nach 5,18 Jahren (95% CI: 4,45-5,91), bei der Nicht-Risikokombination 5,86 Jahren (95% CI: 5,30-6,41).

$\text{BOS} \geq 3$ konnte bei der Risikokombination durchschnittlich nach 5,13 Jahren (95% CI: 4,34-5,92), bei der Nicht-Risikokombination 6,27 Jahren (95% CI: 5,82-6,71) festgestellt werden.

3.5.5. BOS-Freie Überlebensdauer in Abhängigkeit von der Grunderkrankung

Keine der Grunderkrankungen, insbesondere die häufigen drei (zystische Fibrose, idiopathische Lungenfibrose und COPD) Grunderkrankungen, stellte ein erhöhtes Risiko für die Inzidenz von BOS. $BOS \geq 1$ ($p = 0,60$), $BOS \geq 2$ ($p = 0,90$) und $BOS \geq 3$ ($p = 0,81$).

Die BOS-Freie Zeit nach LTx betrug bei COPD 3,94 Jahre (95% CI: 3,17-4,71), bei zystischer Fibrose 3,51 Jahre (95% CI: 4,38-6,25) und bei idiopathischer Lungenfibrose 5,44 Jahre (95% CI: 4,66-6,21) (Abbildungen 36 und 37).

Nach einem Jahr hatten 8,2% der Patienten mit COPD ein $BOS \geq 1$, während 0,0% der Patienten mit zystischer Fibrose bzw. idiopathischer Lungenfibrose $BOS \geq 1$ entwickelten. Die Inzidenz von $BOS \geq 1$ war nach drei Jahren unter den Patienten mit zystischer Fibrose bei 9,8%, während es bei 9,1% der Patienten mit idiopathischer Lungenfibrose und bei 23,9% der Patienten mit COPD festgestellt wurde.

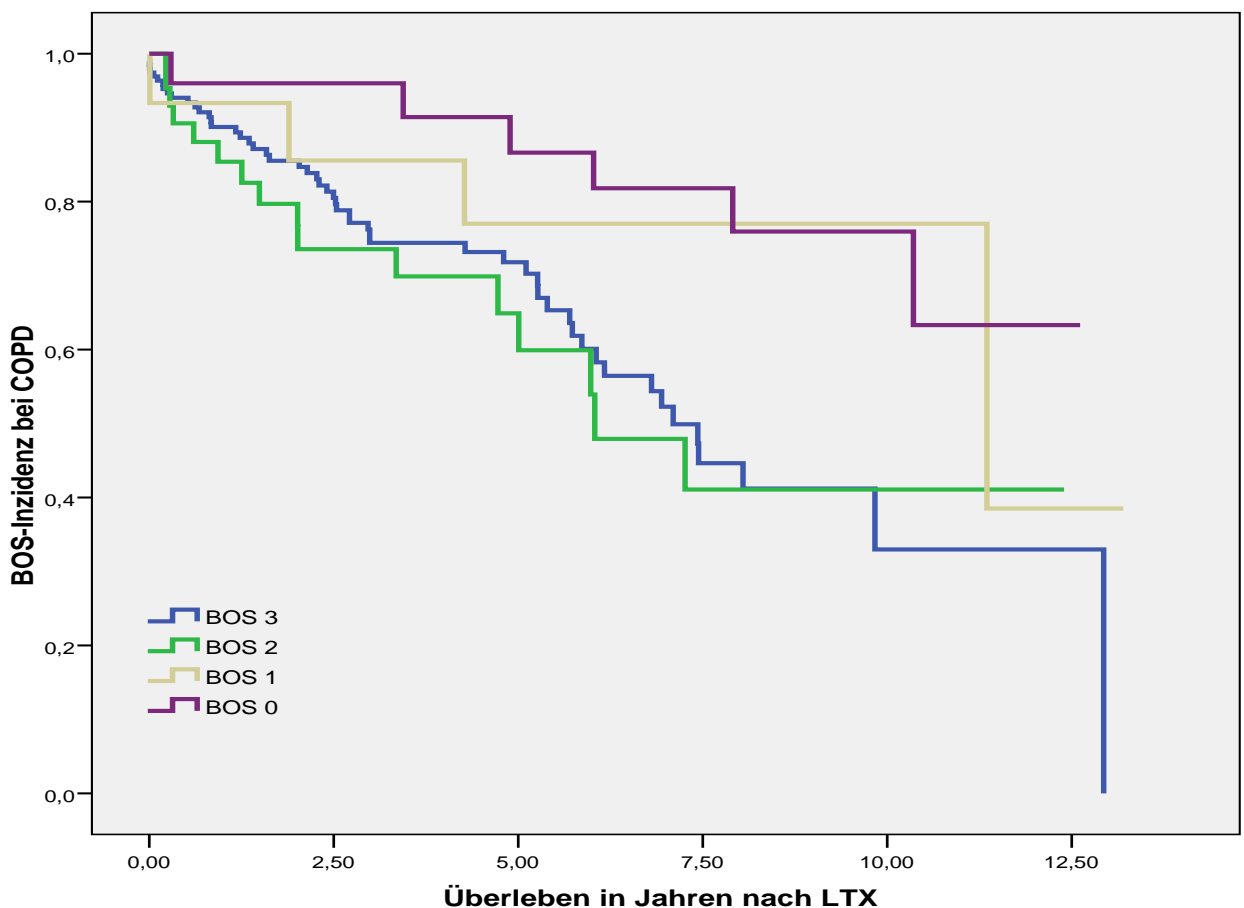


Abbildung 36 a: Inzidenz von BOS in Abhängigkeit von COPD.

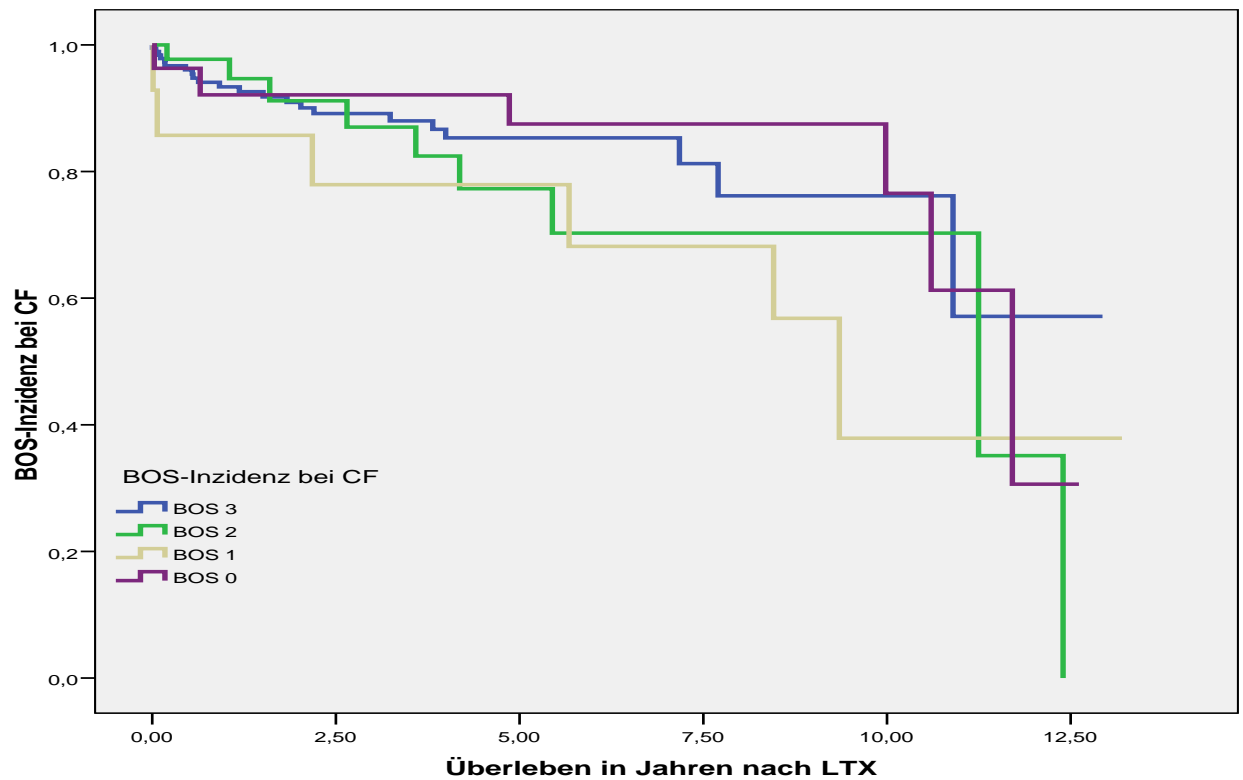


Abbildung 36 b: Inzidenz von BOS in Abhängigkeit von CF.

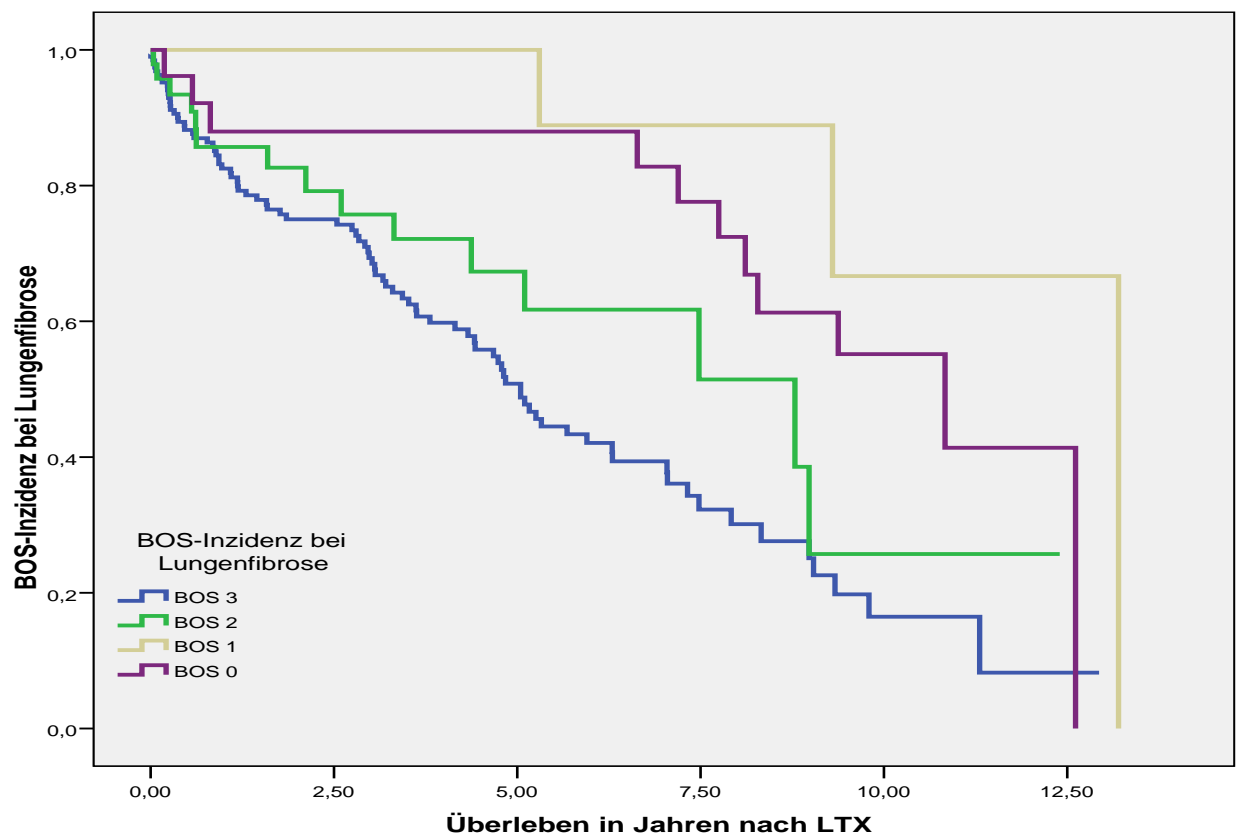


Abbildung 37: Inzidenz von BOS in Abhängigkeit von der Lungenfibrose

3.5.6 BOS-Inzidenz und akute Abstoßungsreaktion

Das Vorliegen von akuter Abstoßung A bzw. B ist ein deutlicher Risikofaktor für die Entstehung von BOS ($p < 0,001$) (Abbildung 38).

Die akute Abstoßung spielt sowohl für die Häufigkeit von BOS ($\text{BOS} \geq 1$: $p = 0,04$, $\text{BOS} \geq 2$: $p = 0,02$, $\text{BOS} \geq 3$: $p = 0,02$), als auch für das frühere Auftreten von BOS ($\text{BOS} \geq 1$: $p = 0,003$, $\text{BOS} \geq 2$: $p = 0,006$, $\text{BOS} \geq 3$: $p = 0,005$) eine wichtige Rolle.

Bei Patienten mit diagnostizierter akuter Abstoßung $A \geq 1$ ist $\text{BOS} \geq 1$ durchschnittlich nach 4,31 Jahren (95% CI: 3,42-5,21), $\text{BOS} \geq 2$ nach 4,81 Jahren (95% CI: 3,41-6,21) und $\text{BOS} \geq 3$ nach 5,50 Jahren (95% CI: 4,71-6,30) aufgetreten.

Bei Patienten ohne akute Abstoßung $A \geq 1$ waren die BOS-freien Intervalle für $\text{BOS} \geq 1$ 6,10 Jahre (95% CI: 5,50-6,71), für $\text{BOS} \geq 2$ 6,32 Jahre (95% CI: 5,81-6,82) und für $\text{BOS} \geq 3$ 6,66 Jahre (95% CI: 6,42-6,90) deutlich länger.

Nach einem Jahr entwickelten durchschnittlich 1,9% der Patienten ohne akute Abstoßung ein $\text{BOS} \geq 1$, während der Prozentsatz der Patienten mit akuter Abstoßung bei 7,1% lag.

Nach drei Jahren waren 5,9% und nach fünf Jahren 12,8% der Patienten ohne akute Abstoßung von einem $\text{BOS} \geq 1$ betroffen, während die Inzidenz bei den Patienten mit akuter Abstoßung bei 42,3% bzw. 49,7% lag. Ein Jahr nach LTx konnte $\text{BOS} \geq 2$ bei keinem Patienten ohne akute Abstoßung nachgewiesen werden, nach drei Jahren waren es 1,9% und nach fünf Jahren 17,2%. Im Gegensatz dazu hatten nach einem Jahr 2,1%, nach drei Jahren 27,3% und nach fünf Jahren 41,1% der Patienten mit akuter Abstoßung ≥ 1 $\text{BOS} \geq 2$. Nach einem Jahr lag die Inzidenz von $\text{BOS} \geq 3$ bei 0,0%, nach drei Jahren bei 2,2% und nach fünf Jahren bei 2,1% der Patienten ohne akute Abstoßung $A \geq 1$. Die Inzidenz von $\text{BOS} \geq 3$ war bei Patienten mit akuter Abstoßung ≥ 1 nach einem Jahr 2,4%, nach drei Jahren 14,3% und nach fünf Jahren 37,9% deutlich höher.

Auch die akute Abstoßung ≥ 2 konnte als Risikofaktor für die BOS-Inzidenz und sein früheres Auftreten ($\text{BOS} \geq 1$: $p < 0,002$, $\text{BOS} \geq 2$: $p = 0,003$, $\text{BOS} \geq 3$: $p < 0,001$) bestätigt werden.

Patienten ohne akute Abstoßung waren durchschnittlich 6,05 Jahre (95% CI: 5,41-6,70) frei von $\text{BOS} \geq 1$, während die postoperative Zeit ohne $\text{BOS} \geq 1$ bei Patienten mit akuter Abstoßung ≥ 2 bei 3,69 Jahren (95% CI: 2,60-4,78) lag.

$\text{BOS} \geq 3$ wurde nach einem Jahr bei 0,0% der Patienten ohne akute Abstoßung, jedoch bei 4,10% der Patienten mit akuter Abstoßung ≥ 2 diagnostiziert.

Die $\text{BOS} \geq 3$ -Freie Zeit lag bei Patienten mit akuter Abstoßung ≥ 2 durchschnittlich bei 4,65 Jahren (95% CI: 3,60-5,71), während die Patienten ohne akute Abstoßung durchschnittlich 6,85 Jahre (95% CI: 6,81-6,90) frei von $\text{BOS} \geq 3$ waren.

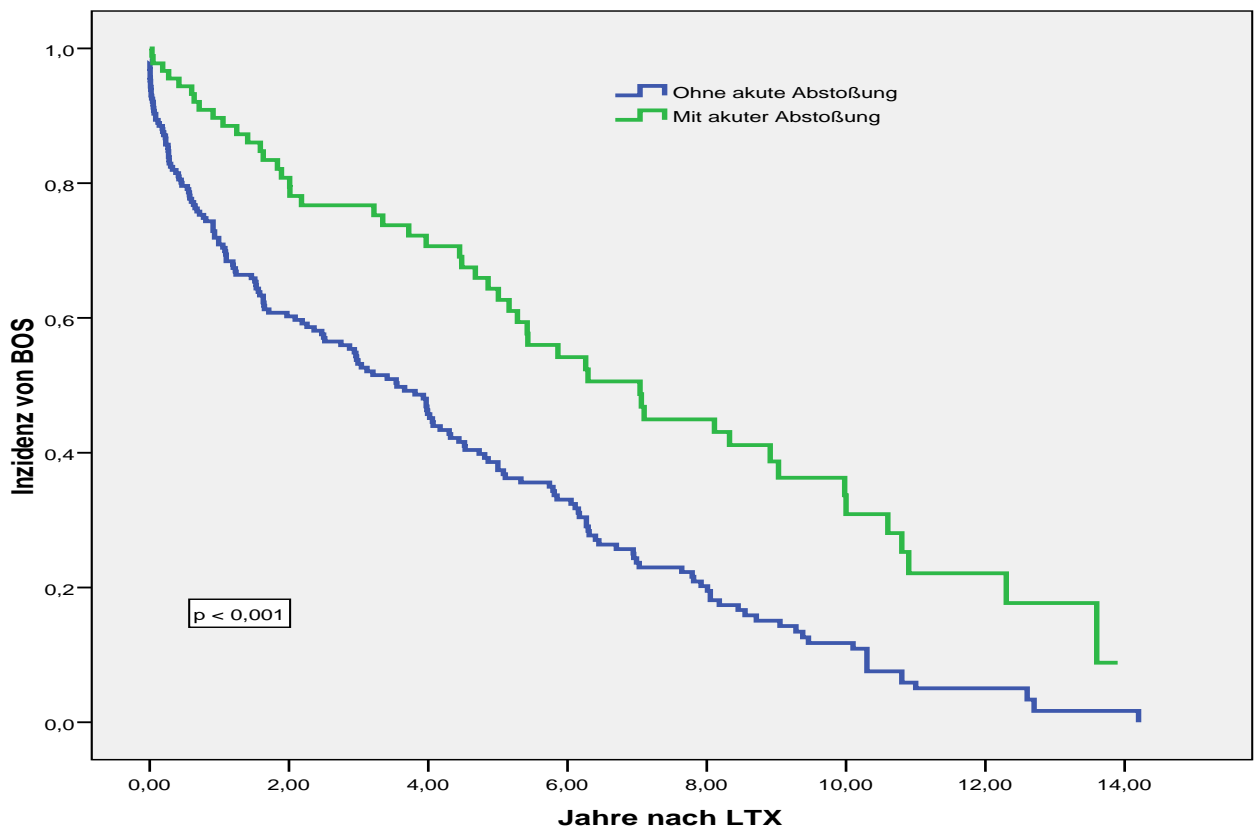


Abbildung 38: Inzidenz von BOS in Abhängigkeit von akuter Abstoßung.

3.6 Akute Abstoßung

3.6.1. Akute Abstoßung und Überleben

Bei Vorliegen der akuten Abstoßung war die Lebenserwartung und die Überlebenswahrscheinlichkeit nach LTx deutlich vermindert ($p < 0,001$) (Abbildungen 39 und 40).

Die Patienten ohne akute Abstoßung haben nach LTx durchschnittlich 6,6 Jahre (95% CI: 5,51-6,48) gelebt, die Überlebensrate betrug bei ihnen nach sechs Monaten 97,1%, nach einem Jahr 95,10%, nach drei Jahren 88,01% und nach fünf Jahren 82,20%.

Unter den Patienten mit akuter Abstoßung ≥ 1 war die Mortalität viel höher als bei Patient ohne akute Abstoßung ($p = 0,001$), außerdem war die Überlebensdauer nach LTx viel kürzer ($p = 0,03$). Sie haben nach LTx durchschnittlich 4,00 Jahre (95% CI: 3,20-4,81) gelebt, die Überlebensrate betrug bei ihnen nach sechs Monaten 86,1%, nach einem Jahr 80,2%, nach drei Jahren 56,9% und nach fünf Jahren 43,0%.

Das Auftreten von akuter Abstoßung ≥ 1 war der Grund für die häufigere Mortalität ($p = 0,03$) und für das frühere Sterben der Patienten ($p = 0,002$).

Die Patienten mit akuter Abstoßung ≥ 2 haben nach LTx durchschnittlich 3,35 Jahre (95% CI: 2,20-4,50) gelebt, die Überlebensrate betrug bei ihnen nach sechs Monaten 93,2%, nach einem Jahr 79,40%, nach drei Jahren 53,20% und nach fünf Jahren 52,10%. Eine akute Abstoßung ≥ 2 war um ($p = 0,02$) häufiger die Todesursache als eine akute Abstoßung ≥ 1 .

Überleben der Patienten ohne akute Abstoßung

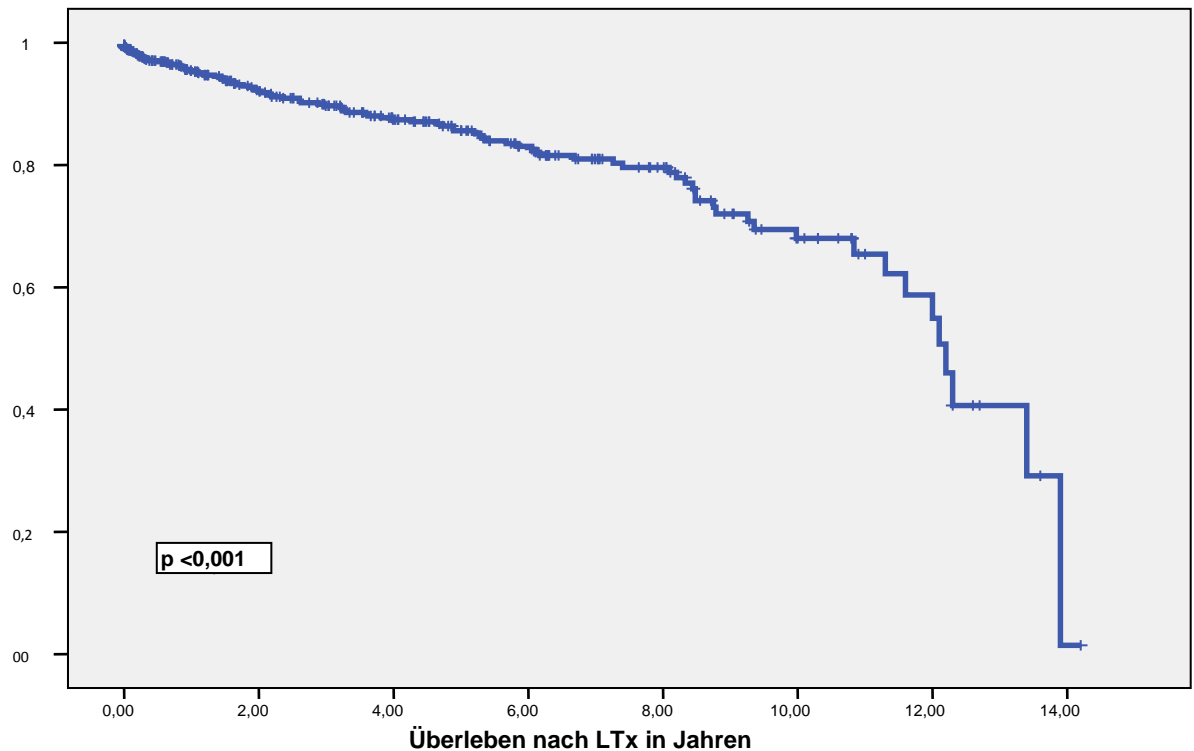


Abbildung 39: Überlebensdauer ohne akute Abstoßung.

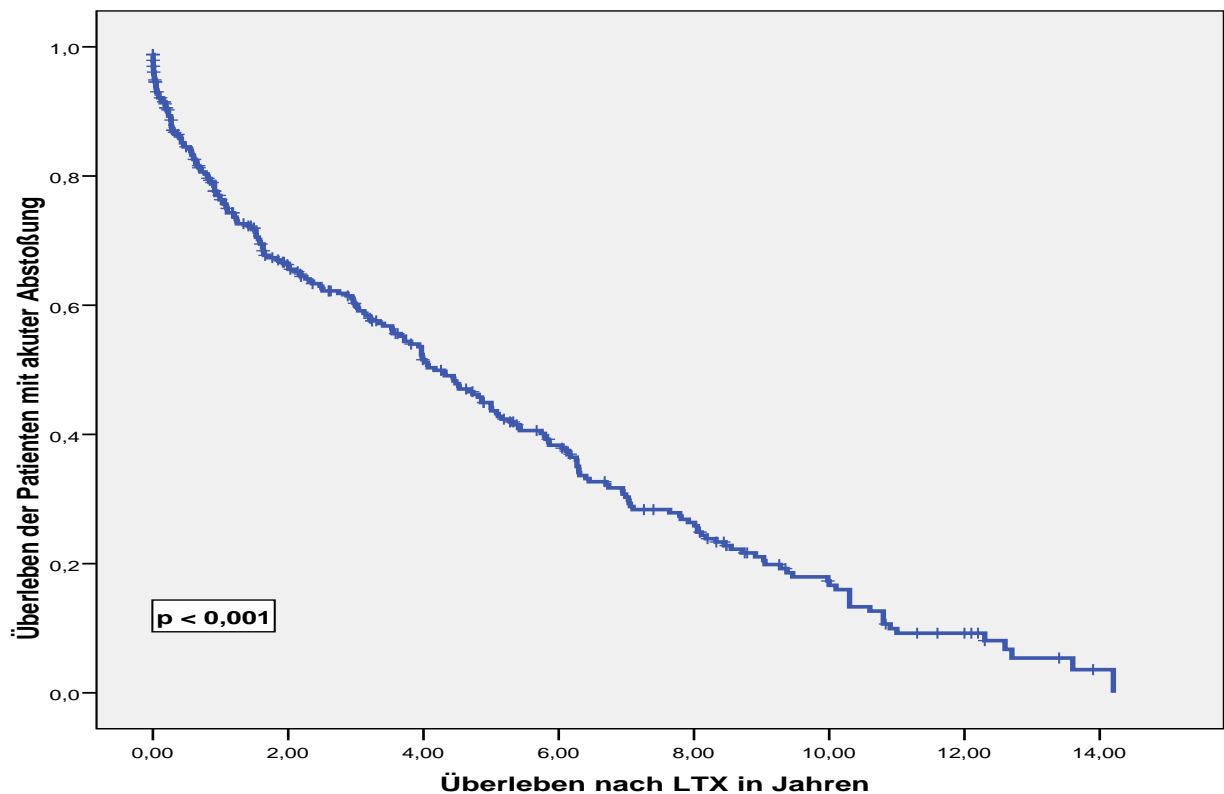


Abbildung 40: Überlebensdauer mit akuter Abstoßung.

3.6.2. Akute Abstoßung und Immunsuppressionskombinationen

Alle Patienten waren analog zur Untersuchung von Überleben und BOS in fünf Gruppen eingeteilt. (GI) Gruppe I (Prednisolon + Cyclosporin (CyA) + Azathioprin (Aza)) 11,3%, (GII) Gruppe II (Prednisolon + Cyclosporin(CyA) + Mycophenolat Mofetil (MMF)) 3,1%, (GIII) Gruppe III (Prednisolon + Tacrolimus (Tac) + Azathioprin (Aza)) 6,6%, (GIV) Gruppe IV (Prednisolon + Tacrolimus (Tac) + Mycophenolat Mofetil(MMF)) 68,5% und (GV) Gruppe V (Prednisolon + Tacrolimus (Tac) + Sirolimus (Sir)) 2,2%.

Die verabreichte Tripelkombination der Immunsuppression war sowohl für das Überleben als auch für die Freiheit von BOS und von der akuten Abstoßung von entscheidender Bedeutung.

Nach Beobachtung der Inzidenz von akuter Abstoßung nach 2/5/10 und 12 Jahren wurde es deutlich, dass die freie Zeit von akuter Abstoßung in den Gruppen GII (CyA + MMF) mit 72,7%/ 72,7% /72,7%, GIII (Tac + Aza) mit 52,5%/ 52,5%/ 52,5% und 52,5% und GIV (Tac + MMF) mit 75,6%/ 74,3% /71,4 und 55,7% signifikant länger war als in der GI (CyA + Aza) mit 43%/43% /43% und 43% ($p < 0,001$).

Der direkte Vergleich der vier häufig verabreichten Tripelkombinationen hat eine signifikante Überlegenheit der GIV (Tac + MMF) mit einem $p < 0,001$ gezeigt.

In dieser Gruppe war sowohl das Überleben als auch das von akuter Abstoßung freie Überleben deutlich besser. Hier haben die Patienten durchschnittlich 5,47 Jahre (95% CI: 4,61-6,33) nach der LTx ohne akute Abstoßung gelebt. Nach sechs Monaten/ einem Jahr/ drei Jahren/ fünf Jahren/ sieben Jahren und zehn Jahren waren jeweils 91,90%/ 86,30%/ 78,00%/ 59,30%/ 51,20% und 49,10% der transplantierten Patienten frei von akuter Abstoßung.

Die schlechtesten Ergebnisse mit durchschnittlich 4,20 Jahren (95% CI: 2,30-6,10) ohne akute Abstoßung lagen in der Gruppe I (Prednisolon + Cyclosporin + Azathioprin). In dieser Gruppe waren nach sechs Monaten/ einem Jahr/ drei Jahren/ fünf Jahren/ sieben Jahren und zehn Jahren jeweils 86,6%/ 75,20%/ 52,30%/ 43,10%/ 30,20% und 22,00% der transplantierten Patienten frei von akuter Abstoßung.

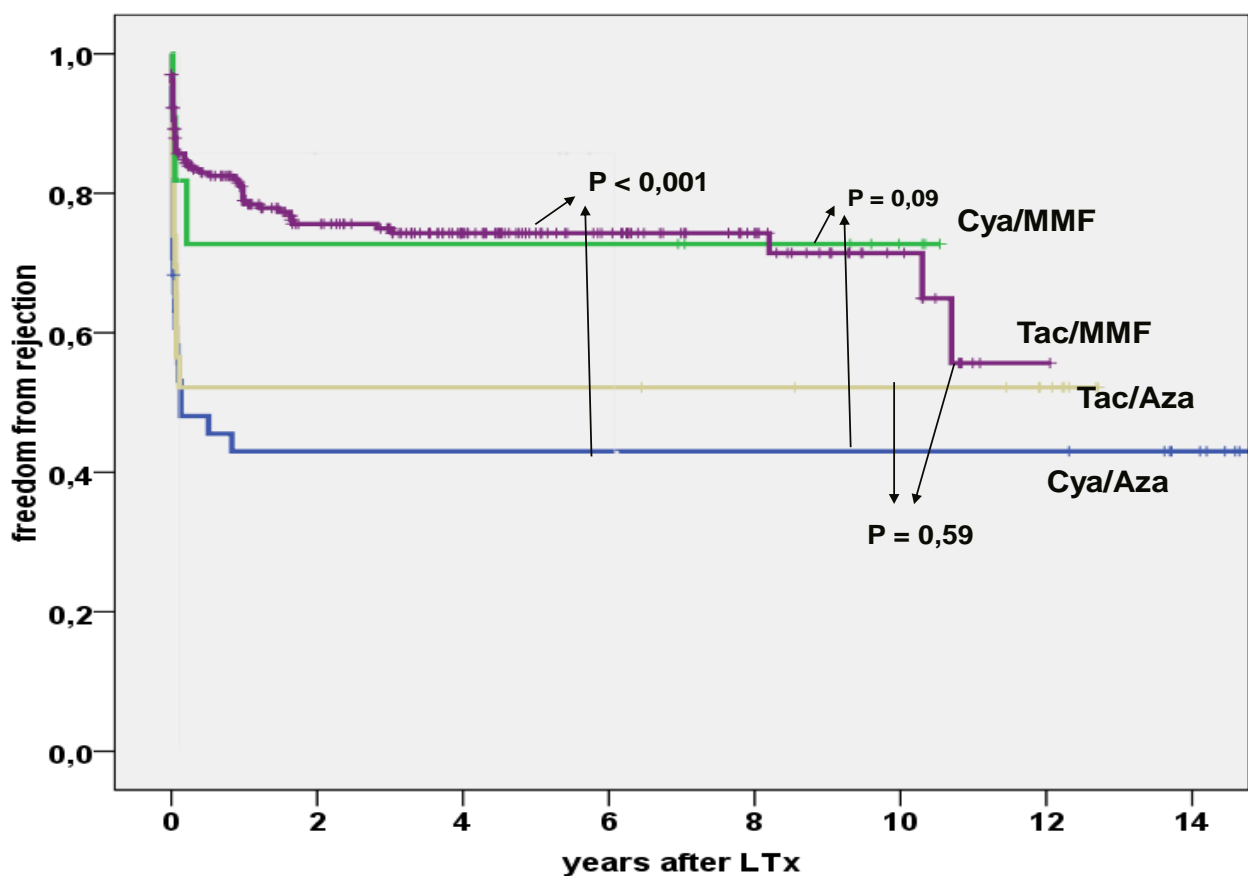


Abbildung 41: Abstoßungsfreie Zeit in Abhängigkeit von der Immunsuppressionskombination. Abkürzungen: CyA: Cyclosporin, Aza: Azathioprin, Tac: Tacrolimus, MMF: Mycophenolat Mofetil.

3.7. Multivariate Analysen

Weil die gegenseitige Beeinflussung der einzelnen in Kaplan-Meier-Analysen detektierten Risikofaktoren nicht ausgeschlossen werden kann, wurden die für BOS und Versterben als relevant identifizierten Parameter in multivariaten Cox-Regressionen auf ihre Unabhängigkeit geprüft.

3.7.1 Multivariate Analysen für BOS

Sowohl die akute Abstoßung ≥ 2 als auch SLTx im Vergleich mit DLTx konnten durch eine multivariate Cox-Regression mit akuter Abstoßung ≥ 2 und Operationsart als unabhängige Prädiktoren für das BOS festgestellt werden (akute Abstoßung $A \geq 2$: HR = 1,884 (95% CI: 1,601-6,140), $p = 0,001$, DLTx versus SLTx: HR: 2,041 (95% CI: 1,096-3,800), $p = 0,031$).

In der Kombination akute Abstoßung und Operationsart konnte nur die akute Abstoßung ≥ 1 als unabhängiger Risikofaktor identifiziert werden (Akute Abstoßung $A \geq 1$: RH = 9,126, $p < 0,001$, DLTx versus SLTx: RH = 1,661, $p = 0,68$). Damit kann die Rolle der Operationsart für die Inzidenz von BOS nicht abschließend geklärt werden.

3.7.2 Multivariate Analysen für frühes Versterben nach LTx

Sowohl die akute Abstoßung als auch die SLTx im Vergleich mit DLTx konnten in einem multivariaten Cox-Regression-Verfahren als unabhängige Risikofaktoren für ein frühes Versterben nach LTx bestätigt werden (akute Abstoßung $A \geq 2$: HR = 1,884 (95% CI: 1,601-6,140), $p = 0,039$, DLTx versus SLTx: HR: 2,041 (95% CI: 1,096-3,800), $p = 0,031$).

Mit einer weiteren multivariaten Cox-Regression konnte gezeigt werden, dass eine akute Abstoßung ≥ 1 unabhängig von der Operationsart ein Risikofaktor für das frühe Versterben darstellt (Akute Abstoßung $A \geq 1$: RH = 1,961, $p = 0,039$, DLTx versus SLTx: RH = 1,979, $p = 0,051$).

Damit ist festzustellen, dass die akute Abstoßung $A \geq 1$, akute Abstoßung $A \geq 2$ sowie DLTx versus SLTx unabhängige Risikofaktoren nach LTx sind.

4. Diskussion

Nach mehrjähriger Forschung und Vorbereitung an dem in den 1980-er Jahren gestarteten Münchner Lungentransplantationsprogramm (MLTG) erfolgte im Oktober 1991 die erste Single-Lungentransplantation bei einer Patientin mit idiopathischer Lungenfibrose. Die Patientin konnte 6,17 Jahre, bevor sie bei einem Verkehrsunfall ums Leben kam, sehr gut und ohne große Komplikationen mit der neuen Lunge leben. Circa ein halbes Jahr später erfolgte die erste Transplantation einer doppelseitigen Lunge bei einem Patienten erfolgreich, der 2,14 Jahre nach der Transplantation an einer akuten gastrointestinalen Blutung starb. Zwischen Oktober 1991 und Juli 2008 wurden am Klinikum Großhadern, als zweitgrößtes Transplantationszentrum in Deutschland, insgesamt 160 Single-Lungentransplantationen und 200 Doppel-Lungentransplantationen, davon 6 Re-Transplantationen, bei insgesamt 354 Patienten durchgeführt.

Die durchschnittlichen postoperativen Überlebensdaten der durch das Münchner Lungentransplantationsprogramm transplantierten Patienten sind deutlich besser als die durch die International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) veröffentlichten postoperativen Überlebensdaten. Bis Juli 2008 haben in München nach 1/2/5/10 und 12 Jahren 76,9% 69,2%/ 60,8%/ 44,4% und 41,8% der Patienten gelebt. Während laut (ISHLT) waren weltweit nach 1/3/5 und 10 Jahren 76%/ 60%/ 49% und 24% der Patienten am Leben ^{167,189}.

Auch wenn ein direkter Ergebnisvergleich verschiedener Transplantationszentren wegen vieler Faktoren, die den Erfolg bzw. Misserfolg der Lungen-Transplantation beeinflussen, wie z. B. Patientenalter, Operationstechnik und Patientenselektion, schwierig ist, ist es dennoch festzustellen, dass die Ergebnisse mehr oder weniger übereinstimmen. Harringer et al. berichteten nach 282 Herz-, und Lungen-Transplantationen bei 258 Patienten von einer Überlebensrate nach 1/3/5 Jahren von 77%/ 70%/ 63% ⁶⁵. Meyers et al. hingegen geben die Überlebensraten nach zehnjähriger Erfahrung und 450 Transplantationen bei 443 Patienten nach 1/3/5/10 Jahren mit jeweils 83%/ 70%/ 54%/ 30% an ⁸⁴.

Laut De Perrot et al. haben die Überlebensraten nach zwanzig Jahren Erfahrung und 521 Transplantationen bei 501 Patienten nach 5/10/15 Jahren 55,1%/ 35,3%/ 26,5% betragen ²⁵. Zuletzt berichten Speich et al. von 242 Transplantationen bei 242 Patienten und einer Überlebensrate nach 1/3/5 Jahren von 77%/ 67%/ 64% ¹⁴⁹.

Nach Vergleich der weltweiten Ergebnisse der Transplantationsperioden 1988-1994, 1995-2000 und 2000-2004 durch die ISHLT, wurde eine Verbesserung der Überlebensraten festgestellt, die große Ähnlichkeit mit den Münchner Überlebensraten zeigen ¹⁶⁷.

Zur Minderung dieser Verbesserung haben zweifelsohne die Erweiterungen und Aufweichungen in Patientenselektion, Patientenalter und Patienten-Komorbidität beigetragen, ohne die der Verbesserungstrend deutlicher ausgefallen wäre ²⁵.

Zu den wichtigsten Faktoren, die das Langzeitüberleben nach der Lungentransplantation gefährden, gehört das Bronchiolitis Obliterans Syndrom (BOS). Laut Berichten der ISHLT sind nach 5 Jahren 43% der Patienten, davon 33% mit fortschreitendem Charakter ¹⁶⁷, und nach 9 Jahren zwischen 90% und 100% der Patienten betroffen ⁵⁷.

Nach Daten des MLTG ist $BOS \geq 1$ durchschnittlich nach 5,18 Jahren, das $BOS \geq 2$ nach 5,9 Jahren und das $BOS \geq 3$ nach 6,11 Jahren aufgetreten. Nach einem Jahr hatten 4,2% der transplantierten Patienten $BOS \geq 1$, 1,4% $BOS \geq 2$ und 1,0% $BOS \geq 3$. Nach drei Jahren hatten 22,1% der transplantierten Patienten $BOS \geq 1$, nach fünf Jahren waren es 27,2% und nach sechs Jahren 27,3%. Ein $BOS \geq 2$ hatten nach drei Jahren 12,1% der transplantierten Patienten und nach fünf Jahren waren es 27,9%. $BOS \geq 3$ wurde nach drei Jahren bei 7,9% und nach fünf Jahren bei 16,1% der Patienten festgestellt. Somit liegen die MLTG-Daten den Angaben anderer Studien nah und zeigen gleichzeitig eine längere BOS-Freie Zeit.

Meyers et al. Berichten zufolge, dass nach 1/3/5 Jahren jeweils 18%/ 58%/ 75% der Patienten BOS entwickelt haben ⁸⁴. Gottlieb et al. geben 1,5 Jahre als mediane Zeit für die Inzidenz von BOS an, 5 Jahre nach der Transplantation sind zwischen 50% und 60% der Patienten betroffen ³⁴. Laut dritter Studie beträgt die mediane Zeit für die Diagnose $BOS \geq 1$ ca. 4,3 Jahre, nach 5 Jahren haben 55% und nach 10 Jahren 82% der Patienten $BOS \geq 1$ entwickelt ⁸¹.

Sharples et al. geben die Inzidenz von $BOS \geq 2$ nach 1/3/5 Jahren nach der LTx mit 11%/ 25%/ 34% und die Inzidenz von $BOS \geq 3$ nach 1/3/5 Jahren mit 4%/ 17%/ 21% an ¹⁴². Laut Rutherford hat die Inzidenz zehn Jahre nach der LTx für $BOS \geq 1$ / $BOS \geq 2$ / $BOS \geq 3$ jeweils 36%/ 51%/ 66% betragen ¹⁵⁰. Nach Heng et al. hat die BOS-Freie Zeit für $BOS \geq 1$ / $BOS \geq 2$ / $BOS \geq 3$ fünf Jahre nach der Transplantation 36%/ 51%/ 66% betragen ⁶². Die MLTG-Daten zeigen, dass die BOS-Inzidenz und das Langzeitüberleben auch von anderen Faktoren, wie die Operationsart SLTx bzw. DLTx, beeinflusst werden können. $BOS \geq 1$ und $BOS \geq 2$ treten bei den SLTx-Patienten früher und häufiger als bei DLTx-Patienten. Eine plausible Erklärung dafür wäre die selteneren Fälle von $BOS \geq 3$. Die SLTx konnte wie die akute Abstoßung $A \geq 2$ im Vergleich mit der DLTx in einer multivariaten Cox-Regression als unabhängiger Prädiktor für $BOS \geq 1$ bestätigt werden, was jedoch im Vergleich mit akuter Abstoßung $A \geq 1$ nicht der Fall war.

Die kontroverse Diskussion der Operationsart und deren Rolle für die Entstehung von BOS ergibt in der Literatur vielseitige Angaben. Während Khalifah et al. meinen, dass SLTx im Vergleich mit DLTx nur für $BOS \geq 1$ einen höheren Risikofaktor darstellt ⁵³, stufen Gerbase et al. SLTx im Vergleich mit DLTx als doppelt gefährlicheren Risikofaktor für die Inzidenz von BOS ein ³⁸.

Cassivi et al. schreiben wiederum der DLTx, als Operationsart der ersten Wahl für Emphysem-Patienten, eine längere BOS-Freie Zeit zu als für SLTx¹⁵. Hadjiliadis et al. konnten im Rahmen einer multivariaten Analyse eine kleinere BOS-Inzidenz bei Patienten nach DLTx im Vergleich mit Patienten nach SLTx nachweisen. Nach einem bzw. drei Jahren waren 94,8% bzw. 68,1% der DLTx-Patienten BOS-Frei, während nach einem bzw. drei Jahren 93,1% bzw. 50,1% der SLTx-Patienten BOS-Frei waren³³. Andere Autoren sehen hingegen im Operationsverfahren keinen Unterschied für die Inzidenz von BOS^{2, 8, 84}. Den vorliegenden Daten zufolge sind SLTx-Patienten auch in der Frage Langzeitüberleben gegenüber DLTx-Patienten benachteiligt.

Nach einer auf IPF, PAH, Emphysem und COPD eingeschränkten Analyse geben Perrot et al. einen Überlebensvorteil für DLTx-Patienten an²⁵. Im Transplantationsbericht der ISHLT für das Jahr 2005 geben auch Trulock et al. eine deutlich bessere Überlebensrate für DLTx-Patienten an¹⁶⁷. Schließlich berichten Moffat et al. von Überlebensergebnissen nach 1/ 3/ 5 Jahren für DLTx-Patienten mit 88%/ 66%/ 55% und für SLTx-Patienten mit 81%/ 69%/ 45%⁷⁷.

Im Gegensatz zu den oben erwähnten Arbeiten fanden andere Studien keine Vorteile für ein bestimmtes Operationsverfahren gegenüber dem anderen^{17, 149}, das gleiche gilt auch für die Grunderkrankungen COPD und Emphysem^{15, 65, 91,83, 114,139}. Auch in Bezug auf die Lebensqualität und das funktionelle Outcome konnten Gerbase et al. keinen Unterschied zwischen DLTx-Patienten und SLTx-Patienten feststellen³⁸.

Festzustellen ist der Trend, dass DLTx-Patienten gegenüber SLTx-Patienten einen Vorteil in Bezug auf BOS-Freiheit und Überleben haben. Dieser angegebene Vorteil wird jedoch nicht nur durch das Operationsverfahren bedingt, sondern auch andere Faktoren, wie z. B. Patientenselektion, können eine Rolle spielen, da für die jeweilige Operation eigene Leitlinien existieren¹⁶⁷. Es bleibt jedoch bei der Tatsache, dass im Rahmen dieser Arbeit SLTx durch eine multivariante Analyse als unabhängiger Risikofaktor für die BOS-Inzidenz und Überleben identifiziert wurde.

Als mögliche Erklärung für das schlechtere Überleben der SLTx-Patienten wäre eine Ausbreitung der Infektionen aus der nativen Lunge auf die neu transplantierte, die mit der Zeit ein BOS hervorrufen können³³. Ferner können auch die Lungenfunktionstests selbst und deren Messungen das häufigere Auftreten von BOS bei SLTx-Patienten begründen, da die SLTx-Patienten den definitionsgemäß angegebenen FEV₁-Verlust in Höhe von 20% schneller erreichen als die DLTx-Patienten, die einen besseren Ausgangswert zeigen³³. Außerdem fließen auch die Werte der nativen Lunge, die schlechter ausfallen als die neu transplantierte Lunge, bei SLTx-Patienten in die Messungen ein. Dies kann zu einem schlechteren Gesamtwert und dazu zur BOS-Diagnose führen³³.

Ferner können durch das gleichzeitige Vorliegen von nativer und transplantierte Lunge Makrophagen, Lymphozyten und inflammatorische Zellen aktiviert werden und damit ein häufigeres BOS indizieren ³³.

Um aussagekräftig einen Nachteil der SLTx-Patienten gegenüber DLTx-Patienten beweisen zu können, bedarf es weiteren Forschungen. Die Ergebnisse dieser Arbeit stimmen jedoch weitgehend mit den Ergebnissen anderer Studien überein.

Wie in vielen anderen Studien ^{2, 33, 53, 62, 84, 142}, konnten auch in dieser Arbeit die drei häufigsten Indikationen für LTx (IPF, CF und Emphysem/COPD) nicht als Risikofaktor für BOS bestätigt werden. Durchschnittlich betrug die BOS-Freie Zeit bei CF-Patienten nach 1/3/5 Jahren jeweils 95%/ 70%/ 65% ¹¹¹, während Bech et al. nach 1/3/5 Jahren jeweils bei 10%/ 23%/ 40% der Patienten BOS diagnostiziert haben ¹. Gleichzeitig geben Mendeloff et al. mit 19% nach einem Jahr und 57% nach fünf Jahren eine höhere BOS-Inzidenz für CF-Patienten an ⁸⁵. Haider et al. geben 15,3 Monate bei COPD-Patienten und 13,2 Monate bei IPF-Patienten als BOS-Freie Zeit an ⁷⁰.

Während von Trulock et al. das mittlere Überleben für COPD-Patienten, CF-Patienten, A₁AT-Mangel-Patienten, IPF-Patienten und PAH-Patienten mit 4,8 Jahre, 5,8 Jahren, 5,1 Jahren, 3,7 Jahren und 4,3 Jahren angegeben wird ¹⁶⁷, weisen De Meester et al. bei großer Patientenzahl für CF-Patienten und COPD-Patienten die besten Überlebensraten nach ²⁶. Bei Perrot et al. hingegen erreichen die PAH-Patienten und CF-Patienten die besten Ergebnisse ²⁵. Charman et al. stellen die besten Überlebensraten nach einem Jahr mit 80% bei PAH-Patienten und mit 73% bei COPD-Patienten fest, die CF-Patienten erreichen 71% und die IPF-Patienten 55% ¹³. Andere berechnen die Überlebensrate für COPD-Patienten nach 1/3/5 Jahren mit 80%/ 62%/ 42% ¹²⁶ und für IPF-Patienten nach 1/2/5 Jahren mit 93%/ 64%/ 39% ¹³².

Anderen Studien zufolge spielen die Grunderkrankungen keine bedeutsame Rolle für BOS bzw. kurzes Überleben. Speich et al. haben lediglich bei PAH-Patienten schlechte Ergebnisse festgestellt, bei den anderen Grunderkrankungen konnten sie keine signifikanten Unterschiede beobachten ¹⁴⁹. Auch Burton et al. konnten keine signifikanten Unterschiede bezüglich BOS und Überleben bei den verschiedenen Grunderkrankungen beobachten, auch wenn sie für IPF-Patienten die höchste perioperative Mortalität angeben ¹⁷. Zu diesen kontroversen und zum Teil widersprüchlichen Daten können zum Beispiel die unterschiedlichen Patientenzahlen in den jeweiligen Studien sowie die verschiedenen Kriterien, die je nach Grunderkrankung und Indikation zur LTx anders sind, führen ¹⁶⁷. Außerdem tragen die postoperativen Komplikationen wie Infektionen, akute Abstoßung und Malignome, zur Entstehung von BOS und zu kurzem Überleben nach LTx bei ¹⁶⁷. Nach Vergleich der verschiedenen Daten kommt man zum Schluss, dass die Grunderkrankungen für die BOS-Inzidenz und für das Überleben von geringer Bedeutung

sind. Als nächster Aspekt, der eventuell eine Rolle für die postoperative Prognose nach LTx spielt, wird das Patientenalter bei LTx diskutiert. Die vorliegenden Daten lassen feststellen, dass $BOS \geq 1$ sowie $BOS \geq 2$, auch wenn es zwischen den beiden BOS-Stadien kleinen Inzidenzunterschied gibt, eher bei älteren Patienten auftreten, während $BOS \geq 3$ unabhängig vom Patientenalter über alle Alterskategorien gleichmäßig verteilt ist. Auch die BOS-Freie Zeit ist in allen Alterskategorien gleich. Andere Studien, wie Heng et al., kommen zum gleichen Schluss und schließen das Patientenalter bei LTx als Risikofaktor für BOS weitgehend aus⁶². Hadjiliadis et al. durch Cox-Analysen und Bando mittels univarianter Analyse kommen zum gleichen Ergebnis^{2, 33}. Sharples et al. konnten nur in drei der vielen Studien einen Zusammenhang zwischen Patientenalter und BOS erkennen¹⁴⁴. Auch Khalifah et al. ist es nicht gelungen, das nach Dekaden geteilte Patientenalter für eins oder mehrere BOS-Stadien verantwortlich zu machen⁵³. Die Tatsache, dass zwei Operationsarten gibt (SLTx häufiger bei älteren und DLTx bei jüngeren Patienten), könnte die Erklärung für das häufigere Auftreten von BOS bei älteren Patienten bei gleichzeitigen fehlenden längeren BOS-Freien Zeiten in verschiedenen Alterskategorien sein. Die MLTG-Daten lassen keinen signifikanten Überlebensunterschied der verschiedenen Alterskategorien erkennen. Im Transplantationsbericht der ISHLT beschreiben Trulock et al. für beide Alterskategorien 18-34 Jahre und 35-49 Jahre ähnliche Überlebensraten, auch wenn sie leichten Überlebensunterschied zwischen der bei LTx unter 50 jährigen und über 50 jährigen Patienten feststellten¹⁶⁷. Sowohl Lama et al. in ihren fünfjährigen Analysen nach LTx⁹⁵ als auch De Perrot et al. in ihren zwanzigjährigen Erfahrungen, konnten keinen Einfluss des Patientenalters bei LTx auf BOS feststellen²⁵. Dennoch sind die Überlebensraten der über sechzigjährigen Patienten (61%) im Vergleich mit den Überlebensraten der unter sechzigjährigen Patienten (82%) fünf Jahre nach LTx schlechter⁴⁵. Die Multi-Center-Studie mit 2260 LTx von Meyer et al. beschreibt für COPD-Patienten in einer univarianten Cox-Analyse eine Überlebensrate für unter fünfzigjährige Patienten nach einem und fünf Jahren für SLTx mit 80% und 44% und für DLTx mit 85% 68%. Hingegen werden die Überlebensraten für Patienten, die zwischen 50 und 60 Jahre alt sind, nach einem und fünf Jahren für SLTx mit 79% und 40% und für DLTx mit 80% und 61% angegeben. Nach einem Jahr lebten 73% und nach fünf Jahren 36% der über sechzigjährigen Patienten nach SLTx, während nach einem und fünf Jahren jeweils 66% der Patienten nach DLTx lebten⁸³. Sie konnten ferner das Alter bei LTx und das Operationsverfahren mittels multivariaten Cox-Regression als unabhängige Risikofaktoren für das Überleben bestätigen⁸³. Andere bewerten den Einfluss des Alters unter Berücksichtigung der mit dem Alter verbundenen Multimorbidität und des schwierigen postoperativen Managements nach LTx als erwartet¹²⁶. Dennoch konnte in den MLTG-Daten sowie in vielen anderen Studien eine negative Beeinflussung der BOS-Inzidenz bzw. des frühen Sterbens durch das Alter bei LTx nicht nachgewiesen werden.

Eine mögliche Erklärung dafür könnte die Patientenallokation der LTx in diesen Zentren sein, da viele Begleiterkrankungen entdeckt und behandelt werden und da schwerkranke Patienten gar nicht gelistet werden. Aber auch das postoperative Management mit regelmäßigen Kontrollen und adäquater Therapie könnte eine Rolle gespielt haben.

In dieser Arbeit konnte kein Einfluss des Geschlechtes des Empfängers auf die BOS-Inzidenz bzw. auf das postoperative Überleben beobachtet werden. Auch in der Literatur ergibt sich kein sicherer Einfluss des Geschlechtes auf das BOS bzw. auf das Überleben nach LTx. Khalifah et al. konnten keine Unterschiede bezüglich BOS und Überleben zwischen den beiden Geschlechtern beobachten⁵³, aber auch Sharples et al. konnten in ihren Studienrecherchen keine Arbeiten finden, die Nachteile für ein bestimmtes Geschlecht belegen¹⁴⁴. So ähnlich haben auch Heng et al., Bando et al. und Cassivi et al. keine signifikante Bedeutung des Empfängergeschlechtes bei der Entstehung von BOS oder beim frühen Sterben festgestellt^{2, 15, 62}. Auch der Vergleich der weltweiten Daten durch die ISHLT konnte keinen Vorteil bzw. Nachteil für bestimmtes Geschlecht nach LTx bringen¹⁶⁸. International besteht der Konsens, dass das Geschlecht keine wesentliche Rolle für das Endergebnis nach LTx spielt^{17, 95, 113, 145, 149}. In ihren Studien behaupten Roberts et al., in einer univariaten Cox-Analyse einen Vorteil für das weibliche Geschlecht belegt zu haben, ferner soll ein Geschlecht-Mismatch zwischen Spender und Empfänger einen Vorteil bezüglich Überleben gezeigt haben¹⁰¹. Auch das Zeitintervall bis zum Auftreten von BOS soll bei Vorliegen eines Geschlecht-Mismatches länger sein¹⁰¹. Außerdem sollen weibliche Empfänger, die männliche Organe erhalten haben, gegenüber Empfängern, die Organe des gleichen Geschlechtes erhalten haben, signifikanten Vorteil im Zusammenhang mit der Bronchiolitis obliterans haben¹⁰¹. Als Erklärung für dieses positive Phänomen geben sie die Größe der männlichen Organe, die im Vergleich mit den weiblichen Organen eine größere respiratorische Reserve nachweisen, an. Die Mehrheit der Studien, inklusive diese Arbeit, konnte keinen relevanten Unterschied in Bezug auf die Ergebnisse für BOS und Überleben zwischen den beiden Geschlechtern feststellen.

Auch wenn es nach Nierentransplantationen in großen Studien gelungen ist, die Bedeutung der unterschiedlichen HLA-Typen in Bezug auf akute Abstoßung und Organversagen festzustellen^{123, 125}, können die Analysen der Daten dieser Arbeit einen HLA-Mismatch nicht als Risikofaktor für das Langzeitüberleben bzw. für die Inzidenz von BOS belegen. Zu einem ähnlichen Resultat kamen die Studien in der Herztransplantation^{76, 122}. Einige Autoren, wie Quantz et al., behaupten bei 3549 Patienten einen klaren Einfluss der Anzahl der unterschiedlichen HLA-Typen auf das Überleben beobachtet zu haben. Dabei identifizieren sie die Anzahl der unterschiedlichen HLA-DR- und HLA-A-Typen als Risikofaktor für höhere Mortalität im ersten postoperativen Jahr, während die Gesamtzahl der HLA-Mismatch, insbesondere der A-, B- DR-Genloci, eine Prognose für

das Langzeitüberleben voraussagen können, ohne ein Prädiktor für das BOS zu sein ¹¹². Andere Autoren stellten fest, dass kein bzw. nur ein HLA-Mismatch gegenüber zwei bzw. drei HLA-Mismatch einen Vorteil für das Überleben bringt, während die Gesamtheit der HLA-Mismatch keinen Unterschied zeigt ¹⁵⁶. Schulman et al. stellen HLA-B- und HLA-DR-Mismatch als Risikofaktor für die akute Abstoßung nach LTx dar ¹⁴⁶. Auch die ISHLT zählt HLA-Mismatch zu den Risikofaktoren sowohl für BOS als auch für geringes Überleben ¹⁶⁷. Andere Studien hingegen dementieren jeglichen Einfluss des HLA-Mismatch zwischen Empfänger und Spender auf das Langzeitüberleben ^{52, 53, 164}.

Sowohl für das Überleben als auch für das BOS kann eine sichere Aussage über die Rolle von HLA-Mismatch noch nicht gemacht werden ¹⁰⁵. Während Heng et al. für jeden HLA-Mismatch ein erhöhtes Risiko von 1,32 für BOS angeben ⁶², identifizieren Kroshus et al. die Gesamtheit der HLA-Mismatch als Risikofaktor für BOS ⁹⁷. Schulman et al. können in einer univariaten Analyse, Sundaresan et al. können in einer multivariaten Analysen, HLA-A-Genlocus-Mismatch mit erhöhtem Risiko für BOS in Assoziation bringen ^{137, 147}. Wisser et al. können jedoch nur den HLA-Mismatch auf dem HLA-B-Genlocus als Risiko nachweisen ¹⁵⁶. Im Gegensatz zu den oben genannten Studien können viele andere Arbeiten keine Rolle für den HLA-Mismatch bei der Entstehung von BOS finden ^{2, 36, 53, 106, 112}.

Die kontroversen Angaben in der Literatur für die wirkliche Rolle von HLA-Mismatch können dadurch erklärt werden, dass alle Studien auf die Beobachtung kleiner Patientenzahlen beruhen. Außerdem sind kaum Transplantationen durchgeführt worden, bei denen keine HLA-Mismatch vorliegen. Dies macht einen Vergleich zwischen Patienten mit HLA-Mismatch und Patienten ohne HLA-Mismatch nicht nur schwer, sondern auch unmöglich. Da bislang fast nur noch in univariaten Analysen die Rolle von HLA-Mismatch untersucht wurde, und da die meisten Studien nur für bestimmte einzelne HLA-Genloci einen Risiko nachgewiesen haben, sollte nicht Gesamtheit der HLA-Mismatches, sondern die verschiedenen HLA-A-, HLA-B- und HLA-DR-Mismatch einzeln untersucht werden.

Nach Vergleich der Daten aller möglichen Kombinationen im Zusammenhang mit dem CMV-Status, kann in dieser Arbeit kein Unterschied zwischen den drei Kombinationen Empfänger negativ und Spender negativ, Empfänger positiv und Spender positiv, Empfänger positiv und Spender negativ verglichen mit der Risikokombination Empfänger negativ und Spender positiv, festgestellt werden.

Auch wenn andere Transplantationszentren zum gleichen Ergebnis kommen ¹⁴⁹, wird ein CMV-Mismatch von vielen als sehr großes Risiko nach LTx eingestuft ^{96, 128}.

Bonatti et al. können nach 139 Herz-Lungen und 54 LTx die Risikokombination „Empfänger negativ und Spender positiv“ im Vergleich mit Nicht-Risikokombinationen ein um 43% signifikant erhöhtes Risiko für das fünfjährige Überleben bestimmen ⁶. Auch die

Papworth-Group belegt, dass CMV-Mismatch nach Herz- und Lungentransplantationen häufig zu schweren Krankheiten führt, die sogar letal verlaufen können ¹⁵⁵. Ferner begünstigt CMV-Mismatch das Auftreten von CMV-Infektionen, die ein wesentliches Risiko für BOS darstellen ^{118, 128}.

Die verschiedenen CMV-Kombinationen weisen das gleiche Ergebnis bezüglich BOS-Häufigkeit und dessen zeitlichen Auftretens nach. Dieser Aspekt wird in der Fachliteratur unterschiedlich dargestellt. Während Heng et al. CMV-Mismatch als unabhängigen Prädiktor für BOS darstellen ⁶², weisen Estenne et al. darauf hin, dass CMV-Mismatch nur sehr schwer als Risikofaktor für BOS zu interpretieren ist, da die CMV-Definition je nach Transplantationszentrum unterschiedlich definiert ist ⁴⁷. Hadjiliadis et al. gehen bei Risikokombinationen von einem um das 1,93 fache erhöhten Risiko aus ³³. Auch Smith et al. können bei der Risikokombination im Vergleich mit Nicht-Risikokombination ein häufiges Auftreten von frühem BOS beobachten ¹⁴³. Luckraz und Kollegen können hingegen bei 33 Risikokombinationen im Vergleich mit den anderen möglichen Kombinationen (n=413) keine erhöhte BOS-Inzidenz feststellen ⁹⁴. Palmer et al. zeigen, dass eine orale Therapie mit Ganciclovir einen signifikant besseren Vorteil gegenüber einer prophylaktischen intravenösen CMV-Therapie mit Ganciclovir und CMV-Hyperimmunglobulin in Bezug auf das Überleben bringt ¹¹⁸. Auch wenn die Zeitintervalle bis zum Auftreten von BOS in beiden Gruppen ähnlich waren, ergibt sich der Trend zu einer niedrigen Prävalenz von BOS drei Jahre nach der LTx ¹¹⁸. Hier wird der Nutzen der prophylaktischen CMV-Therapie in Frage gestellt und gleichzeitig der Erfolg der oralen Therapie betont. Die vom MLTG transplantierten CMV-Risikopatienten erhalten für drei Monate eine orale prophylaktische CMV-Therapie mit Ganciclovir, die am Anfang von wöchentlichen PCR-Untersuchungen auf CMV begleitet wird. Sollte das Untersuchungsergebnis positiv ausfallen, wird umgehend eine antivirale Therapie angeordnet. Dass in dieser Studie BOS und frühes Sterben nicht in Zusammenhang mit CMV-Mismatch gebracht werden können, liegt wahrscheinlich daran, dass die Patienten die initiale CMV-Prophylaxe in Begleitung der PCR-Untersuchungen, die bei positivem Befund eine antivirale Therapie nach sich zieht, erhalten.

Weder nach vorherigen Daten des MLTG noch in dieser Arbeit stellt die Ischämiezeit ein erhöhtes Risiko für die BOS-Inzidenz oder für das frühe Sterben nach LTx dar. Auch die Ischämiezeit und deren möglichen Wirkungen nach LTx sind in der Literatur ein kontrovers diskutiertes Thema. In ihrem Bericht hat die ISHLT 2003 eine längere Ischämiezeit als Risikofaktor für das frühe Sterben nach LTx eingestuft ¹⁶⁸, im Jahr 2005 hat sie jedoch die Ischämiezeit aus der Risiken-Liste für ein frühes Sterben nach LTx rausgenommen ¹⁶⁷. Thabut et al. bringen in einer Multi-Center-Analyse bei 752 Patienten einen Zusammenhang zwischen frühem Versterben und längerer Ischämiezeit zum Ausdruck. Ferner stellen sie fest, dass Ischämiezeit über 330 Minuten deutlicher Grund

für ein frühes Versterben ist ¹³¹. Auch Snell et al. haben Ischämiezeiten bei 35 DLTx, 33 SLTx und 38 HLTx untersucht. Dabei haben sie herausgefunden, dass Ischämiezeiten unter fünf Stunden einen Vorteil gegenüber Ischämiezeiten über fünf Stunden für das Überleben darstellen ¹⁴⁰. Novick et al. können zwar einen Zusammenhang zwischen Ischämiezeit einerseits und frühem Versterben und hohem Spenderalter andererseits herstellen, ein Zusammenhang zwischen nur Ischämiezeiten und frühem Versterben ist ihnen jedoch weder in einer univarianten noch in einer multivarianten Studie gelungen ^{72, 87}. So ein ähnliches Ergebnis haben auch Ueno et al. bei 75 Patienten, die verschiedenen Ischämiezeiten (unter fünf Stunden, zwischen fünf und acht Stunden und über acht Stunden) hatten, erreicht. Hierbei fanden sie keine Assoziation zwischen Ischämiezeit, akuter und chronischer Abstoßung und frühem Versterben ¹⁶⁵. Auch in Bezug auf Mortalitätsraten stellten Fiser und Kollegen bei Ischämiezeiten unter und über sechs Stunden das gleiche Ergebnis fest ⁴³. Längere Ischämiezeit wurde im Jahr 2000 von der ISHLT als Risikofaktor für BOS betrachtet. In den Berichten der Jahre 2003 und 2005 wurde sie jedoch nicht mehr als Prädiktor für frühes bzw. häufiges BOS angesehen ¹⁶⁸. Dennoch stufen Estenne et al. längere Ischämiezeit als Risikofaktor für BOS ein ⁴⁷. Im Gegensatz dazu fanden viele Studien keine Korrelation zwischen längeren Ischämiezeiten und einem frühen Auftreten von BOS ^{62, 87, 106, 144}. Von wiederum anderen Ergebnissen berichten Snell et al., sie haben eine Inzidenzrate von chronischer Abstoßung (488 ± 428 Tage nach LTx) von 16% bei Patienten mit unter fünf Stunden Ischämiezeit und 18% bei Patienten mit über fünf Stunden Ischämiezeit festgestellt ¹⁴⁰. Während Khalifah et al. die Ischämiezeit für keines der drei BOS-Stadien als Risiko betrachtet ^{54, 66}, geben Gammie et al. die BOS-Inzidenzrate drei Jahre nach LTx für < 4 Stunden/ 4 bis 6 Stunden und > 6 Stunden mit jeweils 23%/ 28% und 26% an ³². Nach Betrachten und Vergleichen der internationalen Daten und Analysenergebnisse bezüglich Zusammenhangs zwischen Ischämiezeiten, BOS und frühem Versterben, ist festzustellen, dass die Ergebnisse dieser Arbeit Einklang mit den oben genannten Daten finden.

Sowohl die früheren MLTG-Daten als auch die im Rahmen dieser Arbeit ermittelten Daten belegen eine sehr wichtige Rolle der Immunsuppressionskombinationen, die nach der LTx verabreicht werden. Eine nicht übersehbare, im Vergleich mit anderen Immunsuppressionskombinationen herausragende Rolle, spielt die Immunsuppressionskombination aus Prednisolon, Tacrolimus und Mycophenolat Mofetil. Während diese Immunsuppressionskombination nach 2/5/10 und 12 Jahren eine Gesamtüberlebensrate von jeweils 74,1%/ 67,1%/ 67,1% und 67,1% erreicht, erreichen andere Immunsuppressionskombinationen mit Prednisolon, Cyclosporin und Azathioprin nach 2/5/10 und 12 Jahren signifikant schlechtere Überlebensraten 48,8%/ 31,7%/ 12,12% und 9,8%. Auch die Immunsuppressionskombination mit Prednisolon, Tacrolimus und Azathioprin erzielt weitgehend gute, allerdings nicht signifikant bessere Ergebnisse.

Die Gesamtüberlebensrate nach 2/5/10 und 12 Jahren betrug in dieser Gruppe jeweils 87,5%/ 83,3%/ 48,2% und 32,1%. Die sehr unterschiedlichen Ergebnisse der verschiedenen Immunsuppressionskombinationen haben Mitte der 1990-er Jahre zu einer weltweiten Änderung der Immunsuppressionskombinationen geführt. Bis Mitte der 1990-er Jahre galt die Kombination aus Prednisolon, Cyclosporin und Azathioprin als Standard nach der LTx. Diese Kombination wurde allmählich durch Kombinationen aus neueren Immunsuppressiva ersetzt. Dabei spielte am Klinikum Großhadern die Kombination aus Prednisolon, Tacrolimus und Mycophenolat Mofetil als Ersatz für alte Immunsuppressiva die Hauptrolle. Daher muss hier darauf geachtet werden, dass es sich bei dem Patientenkollektiv mit Prednisolon, Cyclosporin und Azathioprin um eine Kontrollgruppe handelt. Außerdem gilt die historische Kontrollgruppe auch als Learning curve, die zur Verbesserung der LTx geführt hat. Daher ist ein direkter Vergleich zwischen den beiden Gruppen unmöglich.

Auch wenn der Vergleich verschiedener Immunsuppressionskombinationen wichtig ist, gibt es in der Literatur wenige Studien, die einzelne Immunsuppressionskombinationen untersucht haben. Einige Studien können bei Herztransplantationen im Rahmen Single- und Multi-Center-Studien keinen signifikanten Unterschied in Bezug auf besseres Überleben und akute Abstoßung zwischen Cyclosporin und Tacrolimus nachweisen^{86, 103, 110, 133}. Andere zeigen, dass der Einsatz von Mycophenolat Mofetil nach Herz- und Nierentransplantationen eine signifikante Reduktion von akuter Abstoßung bewirkt hat⁹⁸. Auch Knoll konnte in einer Metaanalyse, die acht randomisierte Studien einschließt und Cyclosporin und Tacrolimus als Immunsuppressiva nach Nierentransplantation verglichen hat, zeigen, dass Tacrolimus im Vergleich zu Cyclosporin eine signifikante Reduktion der akuten und der chronischen Organabstoßung herbeiführt¹⁰⁰. Bei herztransplantierten Patienten konnten Kobashigawa et al. eine verbesserte Überlebensrate in der Mycophenolat Mofetil-Gruppe im Vergleich zur Azathioprin-Gruppe beobachten⁵¹.

Insgesamt herrscht ein Literaturmangel bezüglich Immunsuppressionskombinationen und deren Ergebnisse nach LTx. Treede et al. können in einer randomisierten Studie mit 24 Patienten, die Cyclosporin erhielten, und 26 Patienten mit Tacrolimus, keinen Unterschied bezüglich Überleben nach sechs und zwölf Monaten nachweisen¹²⁷. Ebenso vergleichen Keenan et al. eine Cyclosporin-Gruppe mit 67 Patienten mit einer Tacrolimus-Gruppe mit 66 Patienten. Die Überlebensrate nach einem und zwei Jahren betrug in der Cyclosporin-Gruppe 71% und 66%, während es in der Tacrolimus-Gruppe mit 83% und 76% nicht signifikant besser war⁵⁵. Die Tacrolimus-Gruppe konnte gleichzeitig eine reduzierte BO-Inzidenz und eine längere BO-freie Zeit mit 350 ± 45 Tagen, und die Cyclosporin-Gruppe eine BO-freie Zeit mit 311 ± 36 Tagen zeigen⁵⁵. Es muss allerdings betont werden, dass die Ergebnisse durch die weniger genaue BO-Definition und durch die kurze Beobachtungszeit von 2,5 Jahren wenig aussagekräftig ist¹²⁰.

Die gleichen Gruppen wurden jedoch weitere 4,5 Jahre beobachtet. Dabei hatte die Tacrolimus-Gruppe nach sieben Jahren eine deutlich bessere Überlebensrate mit 50% als die Cyclosporin-Gruppe mit 39% ^{88, 108}. Zuckermann et al. untersuchen in einer randomisierten Studie insgesamt 74 lungentransplantierte Patienten, die in zwei Gruppen mit jeweils 37 mit Cyclosporin und Mycophenolat Mofetil bzw. mit Tacrolimus und Mycophenolat Mofetil behandelt wurden. Ein Unterschied in Bezug auf Überlebensrate und BO-Freiheit war nicht feststellbar ¹⁵¹. Im Gegensatz dazu beobachten Ross et al. einen nicht signifikanten Rückgang der BOS-Inzidenz in einer mit Mycophenolat Mofetil behandelten Gruppe im Vergleich zu einer Azathioprin-Gruppe ¹⁰⁹. Palmer et al. stellen zwar in der Mycophenolat Mofetil-Gruppe, verglichen mit Azathioprin-Gruppe und Cyclosporin-Gruppe, einen Rückgang der akuten Abstoßung von 63% auf 58% fest, können jedoch keinen Unterschied bezüglich Langzeitüberleben feststellen ¹¹⁹.

Nach Vergleich der in dieser Arbeit gewonnenen Daten mit den international veröffentlichten Daten kommt man zum Schluss, dass die Zeiten, in denen Tacrolimus bzw. Cyclosporin eingesetzt waren, entscheidend für die verbesserten Ergebnisse von Tacrolimus sind. Als bis Mitte der 1990-er Jahre hauptsächlich Cyclosporin verabreicht wurde, waren weder die Erfahrungen im Bereich der Transplantationen noch die diagnostischen und postoperativen therapeutischen Möglichkeiten so gut, wie in den letzten Perioden. Somit tragen zu den guten Ergebnissen von Tacrolimus und Mycophenolat Mofetil auch die neuen technischen und operativen Möglichkeiten sowie das nun sehr gute postoperative Management der transplantierten Patienten bei. Damit ist es kaum möglich, isoliert die Rolle der neuen Immunsuppressiva an dem neuen Erfolg zu beurteilen. Um die tatsächliche und alleinige Beeinflussung der Ergebnisse durch die einzelnen Immunsuppressiva gerecht bestimmen zu können, müssen weitere Studien, die genau diesen Effekt untersuchen, durchgeführt werden.

Nach MLTG-Daten, inklusive die Daten dieser Arbeit, verschlechtert das Vorliegen von akuter Abstoßung sowohl das Gesamtüberleben als auch die BOS-freie Zeitintervalle. Hier ist nicht nur die akute Abstoßung > 1 bzw. > 2 gemeint, sondern auch eine akute Abstoßung = 1. Es wurde festgestellt, dass auch diese minimale Abstoßung, im Vergleich mit Patienten ohne Abstoßung, zu schlechteren Ergebnissen in Bezug auf Überleben und BOS geführt hat.

Patienten ohne akute Abstoßung haben nach LTx am Klinikum Großhadern durchschnittlich 6,6 Jahre (95% CI: 5,51-6,48) gelebt und betrug die Überlebensrate bei ihnen nach sechs Monaten 97,1%, nach einem Jahr 95,10%, nach drei Jahren 88,01% und nach fünf Jahren 82,20%.

Unter den Patienten mit akuter Abstoßung ≥ 1 war die Mortalität viel höher als bei Patient ohne akute Abstoßung ($p = 0,001$), außerdem war die Überlebensdauer nach LTx viel kürzer ($p = 0,03$). Sie haben nach LTx durchschnittlich 4,00 Jahre (95% CI: 3,20-4,81)

gelebt und betrug die Überlebensrate bei ihnen nach sechs Monaten 86,1%, nach einem Jahr 80,2%, nach drei Jahren 56,9% und nach fünf Jahren 43,0%.

Auch in Berichten der ISHLT ist zu finden, dass die akute Abstoßung aller Grade zu jedem Zeitpunkt nach LTx Überleben limitierend ist ¹⁶⁸. Auch der Trend der Ergebnisse vieler anderer Studien zeigt in die Richtung, dass akute Abstoßung einen negativen Einfluss auf das Überleben und auf die BOS-freie Zeit, die wiederum einen Anstieg der Mortalität hervorruft, hat ^{36, 47, 53, 56, 58, 60, 73, 106, 128, 167}. Im Rahmen dieser Arbeit konnten alle Grade der akuten Abstoßung als überlebenslimitierend und als Risikofaktor für die BOS-Entstehung identifiziert werden. Während BOS bei Patienten ohne akute Abstoßung durchschnittlich erst nach 5,9 Jahren festgestellt wurde, wurde es bei Patienten mit akuter Abstoßung ≥ 1 nach durchschnittlich 4,4 Jahren und bei Patienten mit akuter Abstoßung ≥ 2 nach durchschnittlich 3,88 Jahren diagnostiziert. Husain et al. weisen einen Zusammenhang zwischen akuter Abstoßung nach LTx und dem Auftreten von BOS nach ⁶⁰. Auch die Stanford-University konnte beweisen, dass eine akute Abstoßung ≥ 2 eine signifikante Zunahme von BOS nach sich zieht ¹⁰⁶. Das Auftreten von akuter Abstoßung in den ersten sechs Monaten nach der LTx und dem im späteren Verlauf auftretenden BOS konnte auch von Jackson et al. bei 204 Patienten beobachtet werden ⁵⁸.

Heng et al. geben im Rahmen einer multivariaten Analyse mit 230 Patienten ein um das 3,4-fache erhöhte Risiko für das Auftreten von BOS in den ersten sechs Monaten nach LTx bei Vorliegen einer akuten Abstoßung an ⁶². Auch Khalifah et al. ist es in einer univariaten Analyse gelungen, die akute Abstoßung in der Anamnese als Prädiktor für alle BOS-Stadien zu bestätigen ⁵³. Neben den oben genannten Studien beweisen zahlreiche andere Studien den direkten Zusammenhang zwischen der BOS-Inzidenz einerseits und einer wiederholt auftretenden bzw. therapieresistenten akuten Abstoßung andererseits ^{2, 47, 48, 144}. Hopkis et al. empfehlen sogar auch asymptomatische, jedoch per Biopsie nachgewiesene akute Abstoßung, zu therapieren, nachdem sie in 1159 Lungenbiopsien die Assoziation zwischen akuter Abstoßung ≥ 1 und der Entstehung von BOS festgestellt haben, ohne die akute Abstoßung mit schlechterem Überleben in Zusammenhang zu bringen ⁶¹. Ein ähnliches Ergebnis haben auch Khalifah et al. erreicht, indem sie 228 Patienten über sieben Jahre retrospektiv beobachtet haben. Dabei stellten sie fest, dass eine akute Abstoßung ≥ 1 und BOS in Assoziation stehen. In der gleichen Studie können sie allerdings nicht zeigen, dass die akute Abstoßung auch für das Gesamtüberleben eine negative Rolle spielt ⁵⁴.

Abschließend wird die akute Abstoßung ≥ 2 sowohl vor dieser Studie als auch von den meisten internationalen Arbeiten als wichtigster Risikofaktor für die vermehrte BOS-Inzidenz und damit für das frühe Versterben nach LTx gesehen. Welche Rolle genau die

akute Abstoßung ≥ 1 für das BOS und für die Mortalität nach LTx spielt, ist ein umstrittenes Thema, das international diskutiert wird. Bislang wurde die akute Abstoßung ≥ 2 mit Steroiden therapiert, im Falle einer akuten Abstoßung ≥ 1 wurden keine Steroide verabreicht. Nun sollte auch die Therapie einer akuten Abstoßung ≥ 1 mit Steroiden abgewogen werden, insbesondere nachdem einige Studien dies ausdrücklich empfohlen haben. Es muss jedoch gesagt werden, dass auch eine behandelte akute Abstoßung ≥ 2 ein Risiko für BOS darstellt, da durch die akute Abstoßung eine Kaskade an Prozessen aktiviert wird, die in zukünftigen Studien noch untersucht werden sollte.

Auch wenn diese Studie, wie die meisten international veröffentlichten Studien, darunter leidet, dass die Patientenzahlen und die Beobachtungsintervalle eher klein und kurz sind, erlaubt sie dennoch die Aussage, dass die akute Abstoßung zweifelsohne zu vermehrter BOS-Inzidenz und damit zum früheren Verstreben der Patienten nach LTx führt.

5. Zusammenfassung

In Zusammenschau der Geschichte von Lungentransplantation, die erstmals im Jahre 1950 an Hunden versucht und 13 Jahre später auf Mensch übertragen wurde und schließlich im Jahre 1983 zu den ersten großen Erfolgen mit Langzeitüberleben geführt hatte, stellt man die überragenden Fortschritte, die sowohl in der Technik als auch in der chirurgischen Kompetenz der Operateure erreicht wurden, fest. Aber auch in anderen Bereichen, die für den Erfolg nach Lungentransplantation essenziell sind, wie z. B. die Organkonservierung, die immunsuppressive Therapie, die prä-, peri- und postoperative Diagnostik, das postoperative und posttransplantare Management und die antivirale und antibiotische Therapie, haben gewaltige Verbesserungen erfahren.

In Anbetracht der Tatsache, dass die lungentransplantierten Patienten durchschnittlich 6,60 Jahre leben und die Überlebensrate lungentransplanterter Patienten ohne akute Abstoßung bzw. BOS noch besser ist, kann behauptet werden, dass eine deutlich positive Tendenz vorliegt.

Es muss auch gesagt werden, dass die Lungentransplantation immer noch unter einigen Schwierigkeiten leidet.

Während die akute Abstoßung, Infektionen, Organversagen und intraoperative Komplikationen das Überleben in den ersten Monaten limitieren, ist das Bronchiolitis Obliterans Syndrom für die meisten Todesfälle im späteren Verlauf verantwortlich. Unter BOS wird eine chronische Organabstoßung verstanden, die von Fibroproliferationen begleitet wird. Die Diagnose erfolgt mittels Lungenfunktion.

Derzeit werden weltweit Forschungsarbeiten und Studien durchgeführt, die die Risikofaktoren für die BOS-Inzidenz sowie für das frühe Versterben der transplantierten Patienten entdecken sollen und verbesserte Konzepte sowohl für die Transplantation selbst als auch für die postoperative Diagnostik und Therapie entwickeln und etablieren sollen. Daher wurden alle am Klinikum Großhadern lungentransplantierten Patienten in einer Datenbank erfasst, um sie über längeren Verlauf beobachten und analysieren zu können.

In dieser Arbeit konzentrierte man sich auf die Rolle der verschiedenen Immunsuppressionskombinationen sowie auf die Effektivität der einzelnen Immunsuppressiva in Bezug auf die BOS-Inzidenz, auf die akute Abstoßung und auf das Langzeitüberleben nach LTx. Die ermittelten Daten wurden mittels Kaplan-Meier-Kurven und Cox-Regressionen berechnet und analysiert.

Auch wenn diese Arbeit hinsichtlich kleiner BOS-Fallzahlen für die Stadien ≥ 2 , fehlender Daten und Studiendesign limitiert ausgewertet wird, erlaubt sie dennoch folgende Aussagen:

1. Die BOS-Inzidenz sowie der Zeitpunkt, zu dem es bei am Klinikum Großhadern transplantierten Patienten auftritt, sind vergleichbar mit den Feststellungen der meisten internationalen Transplantationszentren.
2. Die neuen Immunsuppressiva, insbesondere die Kombination aus Tacrolimus und Mycophenolat Mofetil mit Prednisolon, haben die Ergebnisse nach LTx bezüglich BOS und Überleben deutlich verbessert, wobei MMF ausschlaggebend ist.
3. Von den fünf Immunsuppressionskombinationen, die in dieser Arbeit untersucht wurden, erreichte die Kombination (Prednisolon + Tacrolimus + Mycophenolat Mofetil) die besten Ergebnisse. Die schlechtesten Ergebnisse erzielte hingegen die Kombination (Prednisolon + Cyclosporin + Azathioprin).
4. Das Empfängergeschlecht, das HLA-Mismatch, das CMV-Mismatch und die Ischämiezeit haben keinen Einfluss auf die BOS-Inzidenz. Bestimmte Grunderkrankungen neigen zwar dazu, die BOS-Inzidenz zu verstärken, rufen allerdings keine signifikanten Änderungen in der BOS-Inzidenz hervor.
5. Das durchschnittliche Gesamtüberleben der Patienten mit 6,60 Jahren und einer kumulativen Überlebensdauer aller 354 Patienten nach 2/5/10 und 12 Jahren von 69,2%/ 60,8%/ 44,4% und 41,8%, sind die MLTG-Ergebnisse vergleichbar mit den besten international veröffentlichten Ergebnissen.
6. Das Empfängeralter, sein Geschlecht, der HLA- und CMV-Mismatch und die Ischämiezeit haben nur relativen Einfluss auf den Erfolg bzw. Misserfolg der LTx. Bestimmte Grunderkrankungen haben sich als relative Risiken erwiesen.
7. Zu den wichtigsten Risiken nach LTx, die zu einem frühen Versterben der Patienten führen können, zählen die akute Abstoßung, das Auftreten von BOS und die Transplantation einer Einzellung.
8. Als wichtigste Risikofaktoren für BOS konnten das hohe Empfängeralter zum Zeitpunkt der LTx, die Operationsart (SLTx), die akute Abstoßung ≥ 1 und die Immunsuppression mit alten Präparaten identifiziert werden.
9. In Bezug auf das Langzeitüberleben, auf die akute Abstoßung und auf das BOS, haben die DLTx-Patienten insgesamt bessere Chancen als SLTx-Patienten.

6. Literaturverzeichnis

1. Bech B, Pressler T, Iversen M, Carlsen J, Milman N, Eliassen K, Perko M, Arendrup H. Long-term outcome of lung transplantation for cystic fibrosis – danish results. *European J cardio-thoracic Surgery* 2004; 26: 1180-1186
2. Bando K, Paradis IL, Similio S, Konishi H, Komatsu K, Zullo TG, Yousem SA, Close JM, Zeevi A, Duquesnoy RJ, Manzetti J, Keenan RJ, Armitage JM, Hardesty RL, Griffith BP. Obliterative bronchiolitis after lung and heart-lung transplantation. An analysis of risk factors and management. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 110: 4-14
3. Arcasoy SM, Hersch C, Christie JD, Zisman D, Pochettino A, Rosengard BR, et. al. Bronchogenic carcinoma complicating lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2001; 20: 1044-53
4. Berchtold R, Hamelmann H, Peiper HJ, Bruch HP, Trentz O. *Chirurgie*, Urban & Fischer, München, Jena, 2001
5. American Society for Transplant Physicians (ASTP)/ American Thoracic Society (ATS)/ European Respiratory Society (ERS)/ International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). International guidelines for the selection of lung transplant candidates. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158:335-39
6. Bonatti H, Tabarelli W, Ruttman E, Kafka R, Larcher C, Höfer D, Klaus A, Laufer G, Geltner C, Margreiter R, Müller L, Antretter H. Impact of cytomegalievirus match on survival after cardiac and lung transplantation. *The American Surgeon* 2004; 70: 710-714
7. Boehler A, Keston S, Weder W, Speich R. Bronchiolitis obliterans after lung transplantation: a review. *Chest* 1998; 114: 1411-1426
8. Boecker W, Denk H, Heitz PU. *Pathologie*, Urban & Fischer Verlag, München, Jena, 2001
9. Bhorade SM, Vigneswaran W, McGabe MA, Garrity ER. Liberalization of donor criteria may expand the donor pool without adverse consequence in lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2000; 19: 1199-204

10. Berthold H. Klinikleitfaden Arzneimitteltherapie, Urban & Fischer, München, Jena, 2003
11. Chui AK, Herbett K, Wang LS et. al. Risk of tumour transmission in transplantation from donors with primary brain tumours: an Australian and New Zealand Registry report. *Transplant Proc* 1999; 31: 1266-7
12. Choi YH, Leung AN, Miro S, Poirier C, Hunt S, Theodore J. Primary bronchogenic carcinoma after heart or lung transplantation: radiologic and clinical findings. *J Thoracic Imag* 2000; 15: 36-40
13. Charman SC, Sharples L, McNeil KD, Wallwork J. Assessment of survival benefit after lung transplantation by patient diagnosis. *J Heart Lung Transplantation* 2002; 21: 226-232
14. Chalermkulrat W, Neuringer IP, Schmitz JL, et. al. Human leukocyte antigen mismatches predispose to the severity of bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation. *Chest* 2003; 123: 1825-1831
15. Cassivi SD, Meyers BF, Battafarano RJ, Guthrie TJ, Trulock EP, Lynch JP, Cooper JD, Patterson GA. Thirteen-year experience in lung transplantation for emphysema. *Ann Thorac Surg* 2002; 74: 1663-1770
16. Calhoon JH, Grover FL, Gibbons WJ, et.al. Single lung transplantation: alternative indications and techniques. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 101: 816-825
17. Burton CM, Milman N, Carlsen J, Arendrup H, Eliassen K, Andersen CB, Iversen M. The Copenhagen national lung transplant group: survival after single lung, double lung, and heart lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2005; 24: 1834-1843
18. Buell JF, Trofe J, Hannaway MJ et. al. Transmission of donor cancer into cardiothoracic transplant recipients. *Surgery* 2001; 130: 660-8
19. Brugière O, Thabut G, Castier Y, Mal H, Dauriat G, Marceau A, Lesèche G. Lung Retransplantation for Bronchiolitis Obliterans Syndrome. *Chest* 2003;123: 1832-1837

20. Boucek MM, Edwards LB, Keck BM et al. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Eight Official Pediatric Report – 2005. 24:968-982
21. Derom F, Barbier F, Ringoir S, et al. Ten-month survival after lung homotransplantation in man. J Thoracic Cardiovasc. Surg 1971; 61: 835
22. Department of Health and Human Services, Health Resources and Services Administration, Office of Special Programs, Division of Transplantation. 2000 annual report of the U.S. Scientific Registry for transplant recipients and the organ procurement and transplantation network 2000. Washington, DC: UNOS
23. Delcambre F, Pruvot FR, Ramon P, Noel C, Pol A, Jaillard-Thery S, et. al. Primary bronchogenic carcinoma in transplant recipients. Transplant Proc 1996; 28: 2884-5
24. De Soyza AG, Dark JH, Partums DV, Curtis A, Corris PA. Donor acquired small cell lung cancer following pulmonary transplantation. Chest 2001; 120:1030-1
25. De Perrot M, Chaparro C, McRae K, Waddell TK, Hadjiliadis D, Singer LG, Pierre AF, Hutcheon M, Keshavjee S. Twenty-year experience of lung transplantation at a single center: Influence of recipient diagnosis on long term survival. J Thorac Cardiovasc Surg 2004; 127: 1493-1501
26. De Meester JD, Smits JMA, Persijn GG, Haverich A. Listing for lung transplantation: life expectancy and transplant effect, stratified by type of end-stage lung disease, the Eurotransplant Experience. J Heart Lung Transplant 2001; 20: 518-524
27. Cooper JD, Patterson GA, Grossman R et al. Double lung transplant for advanced chronic obstructive disease. Am Rev Respir Dis 1989; 139: 303-7
28. Cooper JD, Billingham M, Egan T et al. A working formulation for the standardization of nomenclature for clinical staging of chronic dysfunction in lung allografts: International Society for Heart and Lung Transplantation. J Heart and Lung Transplant 1993; 12: 713-716
29. Clark SC, Levine AJ, Hasan A, Hilton CJ, Forth J, Dark JH Vascular complications of lung transplantation. Ann Thoracic Surgery 1996; 61: 1079-82

30. Ciccone AM, Stewart KC, Meyers BF, Guthrie TJ, Battafarano RJ, Trulock EP, et. al. Does donor cause of death affect the outcome of lung transplantation? *J Thoracic Cardiovasc Surg* 2002; 123: 429-34
31. Grover FL, Fullerton DA, Zamora MR, Mills C, Ackerman B, Badesch D, Brwon JM, Campbell DN, Chetham P, Dhaliwai A, Diercks M, Kinnard T, Niejadlik K, Ochs M. The past, present, and future of lung transplantation. *Am J Surg* 1997; 173:523-533
32. Grammie JS, Dtukus DR, Pham SM, et. al. Effect of ischemic time on survival in clinical lung transplantation. *Ann Thoracic Surg* 1999; 68: 2015-20
33. Hadjiliadis D, Davis RD, Palmer SM. Is transplant operation a determining posttransplant risk of bronchiolitis obliterans syndrome in lung transplant recipients? *Chest* 2002; 122: 1168-1175
34. Gottlieb J, Welte T, Höper MM, Strüber M, Niedermeyer J: Lungentransplantation Möglichkeiten und Grenzen. *Internist* 2004; 45: 1246-1260
35. Girnita AL, Duquesnoy R, Yousem SA, Iacono AT, Corcoran TE, Buzoianu M, Johnson B, Spichy KJ, Dauber JH, Burckart G, Griffith BP, McCurry KR, Zeevi A. HLA-specific antibodies are risk factors for lymphocytic bronchiolitis and chronic lung allograft dysfunction. *American J Transplant* 2005; 5: 131-138
36. Girgis RE, Tu I, Berry GJ. Risk factors for the development of bronchiolitis obliterans after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1996; 15: 1200-1208
37. Ghosh S, Latimer R, Tew D. Airway obstruction in lungs obtained from an asthmatic donor complicating heart-lung transplantation; *Anaesthesiology* 1990; 73: 1270-1
38. Gerbase MW, Spiliopoulos A, Rochat T, Arcinard M, Nicod LP. Health-related quality of life following single or bilateral lung transplantation – a 7-year comparison to functional outcome. *Chest* 1995; 128: 1371-1378
39. Gamez P, Cordoba M, Ussetti P, Carreno MC, Alfageme F, et. al. Lung transplantation from out-of-hospital non-heart-beating lung donors. One-year experience and results. *J Heart Lung Transplant* 2005; 24: 1098-1102

40. Gabbay E, Williams TJ, Griffiths AP, et al. Maximizing the utilisation of donor organs offered for lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 265-71
41. Frost AE. Donor criteria and evaluation. *Clin Chest Med* 1997; 18:231-7
42. Forth W, Henschler D, Rummel W, Förstermann U, Starke K. Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie, Urban & Fischer, München, Jena 2001
43. Fiser SM, Kron IL, Long SM, Kaza AK, Kern JA, Cassada DC, et. al. Influence of graft ischemic time on outcome following lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2001; 20: 1291-6
44. Fischer S, Strüber M, Haverich A. Aktuelles bei Lungentransplantation. *Medizinische Klinik* 2002; 97: 137-43
45. Fischer S, Meyer K, Tessmann R, Meyer A, Gohrbandt B, Simon A, Hagl C, Kallenbach K, Haverich A, Strüber M. Outcome following single vs bilateral lung transplantation in recipients 60 years of age and older. *Transplantation Proceedings* 2005; 37: 1369-1370
46. Ettinger NA, Bailey TC, Trulock EP. Cytomegalievirus infection and pneumonitis. Impact after isolated lung transplantation. Washington University Lung Transplant Group. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 1017
47. Estenne M, Maurer JR, Boehler A, Egan JJ, Frost A, Hertz M, Mallory GB, Snell GI, Yousem S. Bronchiolitis Obliterans Syndrome 2001: An update of the diagnostic criteria. *J Heart Lung Transplant* 2002; 21: 297-310.
48. Estenne M, Hertz MI. Bronchiolitis obliterans after human lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 166: 440-444
49. Egan T, Thompson JT, Detterbeck FC et. al. effect of size (mis)matching in clinical double-lung transplantation. *Transplantation* 1995; 59: 707-13
50. Detry O, Honore P, Hans MF, Delbouille MH et. al. Organ donors with primary central nervous system tumor. *Transplantation* 2000; 70: 244-8

51. Kobashigawa J, Miller L, Renlund D. A randomized-active controlled trial of mycophenolate mofetil in heart transplant recipients. Mycophenolate Mofetil Investigators. Transplantation 1998; 66: 507-515
52. Koegh A, Kaan A, Doran T, Macdonald P, Bryant D, Spratt P. HLA Mismatching and outcome in heart, heart-lung and single lung transplantation. J Heart Lung Transplant 1995; 14: 444-451
53. Khalifah AP, Hachem RR, Chakinala MM, Schechtman KB, Patterson GA, Schuster DP, Thalachallour M, Trulock EP, Walter MJ. Respiratory viral infections are a distinct risk for bronchiolitis obliterans syndrome and death. Am J Respir Crit Care Med 2004; 170: 181-187
54. Khalifah AP, Ramsey RR, Chakinala MC, Yusen RD, Aloush A, Patterson GA, Mohanakumar M, Trulock EP, Walter MJ. Minimal acute rejection after lung transplantation: a risk for bronchiolitis obliterans syndrome. American Journal of Transplantation 2005; 5: 2022-2030
55. Keenan RJ, Konishi H, Kawai A, Paradis IL, Nunley DR, Iacono AT, Hardesty RL, Weyant RJ, Griffith BP. Clinical trial of Tacrolimus versus Cyclosporine in lung transplantation. Ann Thorac Surg 1995; 60: 580-585
56. Keller C, Cagle P, Brown R, Noon G, Frost A. Bronchiolitis obliterans in recipients of single, double and heart-lung transplantation. Chest 1995; 107: 973-980
57. Jaramillo A, Fernandez FG, Kuo EY, Trulock EP, Patterson GA, Mohanakumar T. Immune mechanisms in the pathogenesis of bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation. Pediatric Transplantation 2005; 9: 84-93
58. Jackson CH, Sharples LD, McNeil K, Stewart S, Wallwork J. Acute and chronic onset of bronchiolitis obliterans syndrome (BOS): Are they different entities? J Heart Lung Transplant 2002; 21: 658-666
59. Kauffman HM, McGabe MA, Delmonico FL. First report of the United Network for Organ Sharing Transplant Tumour Registry. Transplantation 2000; 70: 1747-51

60. Husain A, Siddiqui M, Holmes EW, Chandrasekhar AJ, McCabe M, Radvany R, Garrity ER. Analysis of risk factors for the development of bronchiolitis obliterans syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 829-833
61. Hopkins PM, Aboyoun CL, Chhajed PN, Malouf MA, Plit ML, Rainer SP, Glanville AR. Association of minimal rejection in lung transplant recipients with obliterative bronchiolitis. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 1022-1026
62. Heng D, Sharples LD, Mc Neil K, Stewart S, Wreghitt T, Wallwork J. Bronchiolitis obliterans syndrome: incidence, natural history, prognosis and risk factors. *J Heart Lung Transplant* 1998; 17: 1255-1263
63. Healy PJ, Davis CL. Transmission of tumours by transplantation; *Lancet* 1998; 352: 2-3
64. Herridge M S, de Hoyos AL, Chaparro C, Winton TL, Kesten S, Maurer JR. Pleural complications in lung transplant recipients. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1995; 110: 22-6
65. Harringer W, Wiebe K, Haverich A, et. al. Lung transplantation – 10 year experience. *Eur J Cardiothoracic Surg* 1999; 16: 546-554
66. Hayden AM, Scarlett MV, Fox K. Relationship between donor/recipient lung size mismatch and functional outcome in single lung transplantation for COPD. *J Transplant Coord* 1996; 6: 155-8
67. Hanley ME, Welsh CH. Diagnosis and treatment in pulmonary medicine, Lange Medical Books/Mc Graw Hill, New York, Chicago, San Francisco, Lisbon, London, Madrid, Mexico City, Milan, New Delhi, San Juan, Seoul, Singapore, Sidney, Toronto, 2003
68. Hardy JD, Webb WR, Dalton ML, et. al. Lung homo transplantation in man: report of the initial case. *JAMA* 1963; 186: 1065-74
69. Halloran PF, Homik J, Goes N, et. al. The 'injury response': a concept linking non-specific injury, acute rejection and long-term transplant outcomes. *Transplant Proc* 1997; 29: 79-81

70. Haider Y, Yonan N, Mogulkoc N, Carroll KB, Egan JJ. Bronchiolitis obliterans syndrome in single lung transplant recipients – patients with emphysema versus patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *J Heart Lung Transplant* 2002; 21: 327-333
71. Novick RJ, Stitt LW, Al-Kattan K, Klepetko W, Schäfers HJ, Duchatelle JP et.al. Pulmonary Retransplantation: Predictors of Graft Function and Survival in 230 patients. *Ann Thorac Surgery* 1998; 65: 227-234
72. Novick RJ, Bennett LE, Meyer DM, Hosenpud JD. Influence of graft ischemic time and donor age on survival after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1999; 18: 425-31
73. Neurohr C, Huppmann P, Leuchte H, Schwaiblmair M, Bittmann I, Jaeger G, Hatz R, Frey L, Überfuhr P, Reichart B, Behr J for the Munich Lung Transplant Group. Human Herpesvirus 6 in bronchoalveolar lavage fluid after lung transplantation: A risk factor for Bronchiolitis obliterans syndrome? *American Journal of Transplantation* 2005; 5: 2982-2991
74. Neuringer IP, Mannon RB, Coffman TM, Parsons M, Burns K et al. Immune cells in a mouse airway model of bronchiolitis obliterans. *Am J Respir. Cell Mol. Biol.* 1998; 19: 379-386
75. Morrison JFJ, Higgenbottom T, Hathaway TJ, et. al. Diurnal variation in FEV1 after heart-lung transplantation. *Eur Resp J* 1992; 5: 834-40
76. Morris PJ. HLA matching and cardiac transplantation. *N Engl J Med* 1994; 330: 857-858
77. Moffatt SD, Demers P, Robbins RC, Doyle R, Wienacker A, Noreen H, Theodore J, Reitz BA, Whyte RI. Lung transplantation: a decade of experience. *J Heart Lung Transplant* 2005; 24: 145-151
78. Miyoshi S, Schaefer HJ, Trulock EP et. al. Donor selection for single and double lung transplantation. Chest size matching and other factors influencing posttransplantation vital capacity. *Chest* 1990; 98: 308-13

79. Oosterle A, Rahmel A, van Zwert W. Eurotransplant International Foundation Annual Report 2005, CIP-Gegerens Koninklijke bibliotheek, Den Haag, 2006 (www.eurotransplant.nl)
80. Miyoshi S, Mochizuki Y, Nagai S, Kobayashi S, Seki N. Physiologic Aspects in Human Lung Transplantation. *Ann Thoracic Cardiovasc Surg* 2005; 11: 73-79
81. Meyers BF, de la Morena M, Sweet SC, Trulock EP, Guthrie TJ, Mendeloff EC, Huddleston C, de Cooper JD, Patterson GA. Primary graft dysfunction and other selected complications of lung transplantation: A single-center experience of 983 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 129: 1421-1429
82. Meyer DM, Edwards LB, Torres F, Jessen ME, Novick RJ. Impact of recipient age and procedure type on survival after lung transplantation for pulmonary fibrosis. *Ann Thoracic Surg* 2005; 79: 950-958
83. Meyer DM, Bennett LE, Novick RJ, Hosenpud JD. Single vs bilateral, sequential lung transplantation for end-stage emphysema: Influence of recipient age on survival and secondary endpoints. *J Heart Lung Transplant* 2001; 20: 935-941
84. Meyers BF, Lynch J, Trulock EP, Guthrie TJ, Cooper JD, Patterson GA. Lung transplantation: a decade of experience. *Ann Thoracic Surg* 1999; 230: 362-371
85. Mendeloff EN, Huddleston CB, Mallory GB, Trulock EP, Cohen AH, Sweet SC, Lynch J, Sundaresan S, Cooper JD, Patterson GA. Pediatric and adult lung transplantation for cystic fibrosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 115: 404-414
86. Meiser BM, Uberfuhr P, Fuchs A. Single-center randomized trial comparing tacrolimus (FK506) and cyclosporine in the prevention of acute myocardial rejection. *J Heart Lung Transplant* 17: 782-788
87. Meyer DM; Bennett LE, Novick RJ, Hosenpud JD. Effect of donor age and ischemic time in intermediate survival and morbidity after lung transplantation. *Chest* 2000; 118: 1255-62

88. Mc Curry KR, Zaldonis DB, Keenan RJ, et al. Long term follow-up of a prospective, randomized trial of tacrolimus versus cyclosporine in human lung transplantation. *Am J Transplant* 2002; 2: 159
89. Mc Elhinney DB, Khan JH, Babcock WD, Hall TS. Thoracic organ donor characteristics associated with successful lung procurement. *Clin Transplant* 2001; 15: 68-71
90. Marsh SG, Albert ED, Bodmer WF et. al. Nomenclature for factors of the HLA system, 2002. *Tissue Antigens* 2002; 60: 407-464
91. Low DE, Trulock EP, Kaiser LR et al. Morbidity, mortality, and early results of single versus bilateral lung transplantation for emphysema. *J Thoracic Cardiovasc Surg* 1992; 103: 1119-1126
92. Lorenz J. Checkliste Pneumologie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart, New York, 1998
93. Lloyd KS, Barnard P, Holland VA et. al. Pulmonary function after heart lung transplantation using larger donor organs. *Am Rev Resp Dis* 1990; 142: 1026-1029
94. Luckraz H, Sharples L, McNeil K, Wreghitt T, Wallwork J. Cytomegalovirus antibody status of donor/recipient does not influence the incidence of bronchiolitis obliterans syndrome in lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2003; 22: 287-291
95. Lama R, Santos F, Alvarez A, Algar FJ, Baamonde C, Quero F, Cerezo F, Salvatierra A. Analysis of lung transplant recipients surviving beyond 5 years. *Transplantation Proceedings* 2005; 37: 1523-1525
96. Lau CL, Patterson GA. Current status of lung transplantation. *Eur Respir J* 2003; 22: 57-64
97. Kroshus TJ, Kshetry VR, Savik K. Risk factors for the development of bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation. *J Thoracic Cardiovasc Surg* 1997; 114: 195-202

98. Knoop C, Haverich A, Fischer S. Immunosuppressive therapy after human lung transplantation. *Eur Respir J* 2004; 23: 159-171
99. Kshetry VR, Kroshus T, Burdine J, Savik K, Bolman M. Does organ ischemia over four hours affect long-term survival after lung transplantation? *J Heart Lung Transplant* 1996; 15: 169-174
100. Knoll GA. Tacrolimus versus cyclosporin for immunosuppression in renal transplantation: Meta analysis of randomized trials. *BMJ* 1999; 318: 1104-1107
101. Roberts DH, Wain JC, Chang Y, Ginns LC. Donor-recipient gender mismatch in lung transplantation: impact on obliterative bronchiolitis and survival. *J Heart Lung Transplant* 2004; 23: 1252-1259
102. Reichenspurner H, Überfuhr P, Dienemann H, Reichart B. Herz-, Herz- Lungen- und Lungentransplantation, Stand 1994. *Fortschr Med.* 1994; 112: 287-292
103. Rinaldi M, Pellegrini C, Martinelli L. FK506 effectiveness in reducing acute rejection after heart transplantation: a prospective randomized study. *J Heart Lung Transplant* 1997; 16: 1001-1010
104. Reitz BA, Wallwork JL, Hunt SA, et. al. Heart-lung transplantation: successful therapy for patients with pulmonary vascular disease, *N Engl J Med* 1982; 306: 557
105. Reichenspurner H, Kur F, Treede H et al. Optimization of the immunosuppressive protocol after lung transplantation. *Transplantation* 1999; 68: 67-71
106. Reichenspurner H, Girgis RE, Robbins RC, Conte JV, Nair RV, Valentine V, Berry G et. al. Obliterative bronchiolitis after lung and heart-lung transplantation. *Ann Thorac Surg* 1995; 60: 1845-53
107. Reichart B, Reichenspurner H, Meiser B. Heart-lung transplantation in 1990 – indications, surgical technique, postoperative complications and outcome. *Thorac Cardiovasc Surg.* 1990; 38: 271-275
108. Reichenspurner H. Overview of tacrolimus-based immunosuppression after heart or lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2005; 24: 119-130

109. Ross DJ, Waters PF, Levine M, Kramer M, Ruzevich S, Kass RM. Mycophenolate mofetil versus azathioprine immunosuppressive regimens after lung transplantation: preliminary experience. *J Heart Lung Transplant* 1998; 17: 768-774
110. Reichart B, Meiser B, Vigano M. European Multicenter Tacrolimus FK506 Heart pilot Study: one year-results. European Tacrolimus Multicenter Heart Study Group. *J Heart Lung Transplant* 1998; 17: 775-781
111. Quattrucci S, Rolla M, Cimino G, Bertasi S, Cingolani S, Scalercio F, Venuta F, Midulla F. Lung transplantation for cystic fibrosis: 6 year follow-up. *J of Cystic Fibrosis* 2005; 4: 107-114
112. Quantz MA, Bennett LE, Meyer DM, Novick RJ. Does human leukocyte antigen matching influence the outcome of lung transplantation? An analysis of 3549 lung transplantations. *J Heart Lung Transplant* 2000; 19: 473-479
113. Pilcher DV, Snell GI, Scheinkestel CD, Bailey MJ, Williams TJ. High donor age, low donor oxygenation, and high recipient inotrope requirements predict early graft dysfunction in lung transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 2005; 24: 1814-1820
114. Pochettino A, Kotloff RM, Rosengard BR, Arcasoy SM, Blumenthal NP, Kaiser LR, Bavaria JE. Bilateral versus single lung transplantation for chronic obstructive pulmonary disease: intermediate-term results. *Ann Thorac Surg* 2000; 70: 1813-1819
115. Penn I. Transmission of cancer from organ donors. *Ann Transplant* 1997; 2:7-12
116. Quanjer PH, Trammeling GJ, Cotes JE, Pedersen OF, Peslin R, Yernault JC. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report working party, standardization of lung function tests, European Community for Steel and Coal. Official statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J*, 1993; 6, Suppl. 16, 5-40
117. Patterson GA, Arcidi JM. Technique of bilateral lung transplantation. In Patterson GA, Courard Leds, *Current topics in General Thoracic Surgery*, Vol. 3, Elsevier Science 1995

118. Palmer SM, Grinnan DC, Reams BD, Steele MP, Messier RH, Davis RD. Delay of CMV infection in high-risk CMV mismatch lung transplant recipients due to prophylaxis with oral ganciclovir. *Clin Transplant* 2004; 18: 179-185
119. Palmer SM, Baz MA, Sanders L. Results of a randomized, prospective, multicenter trial of mycophenolate mofetil versus azathioprine in the prevention of acute lung allograft rejection. *Transplantation* 2001; 71: 1772-1776
120. Parekh K, Trulock E, Patterson GA. Use of cyclosporin in lung transplantation. *Transplant Proceedings* 2004; 36: 318S-322S
121. Orens JB, Boehler A, de Perrot M, Estenne M et al. A review of lung transplant donor acceptability criteria. *J Heart Lung Transplant* 2003; 22: 1183-1200
122. Opelz G, Wujciak T. The influence of HLA-compatibility on graft survival after heart transplantation. *N Engl J Med* 1994; 330: 816-819
123. Opelz G, Mytilineos J, Scherer S, et al. Analysis of HLA-DR matching in DNA-typed cadaver kidney transplants. *Transplantation* 1993; 55: 782-785
124. Orens JB, Estenne M, Arcasoy S, Conte JV, Corris P, Egan JJ, Egan T, Keshavjee S, Knoop C, Kotloff R, Martinez FJ, Nathan S, Palmer S, Patterson A, Singer L, Snell G, Studer S, Vachieri JL, Glanville AR. International guidelines for the selection of lung transplant candidates: 2006 update – a consensus report from the pulmonary scientific council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2006; 25:745-755
125. Opelz G, Mytilineos J, Scherer S, et al. Survival of DNA HLA-DR typed and matched cadaver kidney transplants. *Lancet* 1991; 338: 461-463
126. Trulock EP. Lung transplantation for COPD. *Chest* 1998; 113: 269-276
127. Treede H, Klepetko W, Reichenspurner H, Zuckermann A, Meiser B, Birsan T, Wisser W, Reichart B, Munich and Vienna Lung Transplant Group. Tacrolimus versus cyclosporine after lung transplantation: A prospective, open, randomized two-center trial comparing two different immunosuppressive protocols. *J Heart Lung Transplant* 2001; 20: 511-517

128. Trulock EP. Lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 789-818
129. Torres A, El-Ebiary, Rano A. Respiratory infectious complications in the intensive care unit. *Clin Chest Med* 1999; 20: 287-301
130. Toronto Lung Transplant Group. Unilateral lung transplantation for pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 1986; 314: 1140-5
131. Thabut G, Mal H, Cerrina J, Darteville P, Dromer C, Velly JF, Stern M, Loirat P, Leseche G, Bertocchi M, Mornex JF, Haloun A, Despins P, Pison C, Blin D, Reynaud-Gaubert M. Graft ischemic time and outcome of lung transplantation. *Am Respir Crit Care Med* 2005; 171: 786-791
132. Thabut G, Mal H, Castier Y, Groussard O, Brugiere O, Marrash-Chahla R, Leseche G, Fournier M. Survival benefit of lung transplantation for patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 126: 469-475
133. Taylor DO, Barr ML, Radovancevic B. A randomized multicenter comparison of tacrolimus and cyclosporine immunosuppressive regimens in cardiac transplantation: decreased hyperlipidaemia and hypertension with Tacrolimus. *J Heart Lung Transplant* 1999; 18: 336-345
134. Sundaresan S, Trachiotis GD, Aoe M et.al. Donor lung procurement assessment and operative technique. *Ann Thorac Surg* 1993; 56: 1409-1413
135. Tilney NL, Milford EL, Araujo JL. Experience with cyclosporine and steroids in clinical renal transplantation. *Ann Surgery* 1984; 200: 605-13
136. Stanbrook MB, Kesten S. Bronchial hyperreactivity after lung transplantation predicts early bronchiolitis obliterans. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 2034-9
137. Sundaresan S, Mohanakumar T, Smith MA, Trulock EP, Lynch J, Phelan D, Cooper J D, Patterson GA. HLA-A locus mismatches and development of antibodies to HLA after lung transplantation correlate with the development of bronchiolitis obliterans syndrome. *Transplantation* 1998; 65: 648-653

138. Sundaresan S, Semenkovich J, Ochoa L, et. al. Successful outcome of lung transplantation is not compromised by the use of marginal donor lungs. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 109: 1075-9
139. Sundaresan S, Shiraishi Y, Trulock EP. Single or bilateral lung transplantation for emphysema? *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 112: 1485-1495
140. Snell GI, Rabinov M, Griffiths A, Williams T, Ugoni A, Salomonsson R, Esmore D. Pulmonary allograft ischemic time: An important predictor of survival after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1996; 15: 160-168
141. Smith JD, Rose ML, Pomerance A, Burke M, Yacoub M. Reduction of cellular rejection and increase in longer-term survival after heart transplantation after HLA-DR matching. *Lancet* 1995; 346: 1318-1322
142. Sharples LD, Tamm M, McNeil K, Higgenbottam TW, Stewart S, Wallwork J. Development of bronchiolitis obliterans syndrome in recipients of heart-lung transplantation-early risk factors. *Transplantation* 1996; 61: 560-566
143. Smith MA, Sundaresan S, Mohanakumar T, Trulock EP, Lynch JP, Phelan DL, Cooper JD, Patterson GA. Effect of development of antibodies to HLA and cytomegalovirus mismatch on lung transplant survival and development of bronchiolitis obliterans syndrome. *Cardiovasc Surg* 1998; 116: 812-820
144. Sharples LD, McNeil K, Stewart S, Wallwork J. Risk factors for Bronchiolitis obliterans: A systemic review of recent publications. *J of Heart and Lung Transplant* 2002; 21: 271-281
145. Sekine Y, Waddell TK, Matte-Martyn A, Pierre AF, de Perrot M, Fischer S, Marshall J, Granton J, Hutcheon MA, Keshavjee S. Risk quantification of early outcome after lung transplantation: donor, recipient, operative, and post-transplant parameters. *J Heart Lung Transplant* 2004; 23: 96-104
146. Schulman LL, Weinberg AD, McGregor C, Galantowicz ME, Suciu-Foca NM, Itescu S. Mismatches at the HLA-DR and HLA-B loci are risk factors for acute rejection after lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1833-1837

147. Schulman LL, Weinberg AD, McGregor CC, Suci-Foca NM, Itescu S. Influence of donor and recipient HLA locus mismatching on development of obliterative bronchiolitis after lung transplantation. *Am Respir Crit Care Med* 2001; 163: 437-442
148. Schulman LL, Htun T, Staniloae C, et al. Pulmonary nodules and masses after lung transplantation. *J Thoracic Imaging* 2000; 15: 173-179
149. Speich R, Nicod LP, Aubert JD, Spiliopoulos A, Wellinger J, Robert JH, Stocker R, Zalunardo M, Gasche-Soccal P, Boehler A, Weder W. Ten years of lung transplantation in Switzerland: results of the Swiss lung transplant registry. *Swiss Med Wkly* 2004; 134: 18-24
150. Rutherford RM, Fisher AJ, Hilton C, Forty J, Hasan A, Gould FK, Dark JH, Corris PA. Functional status and quality of life in patients surviving 10 years after lung transplantation. *American Journal of Transplantation* 2005. 5: 1099-1104
151. Zuckermann A, Reichenspurner H, Birsan T, Treede H, Deviatiko E, Reichart B, Klepetko W. Cyclosporine A versus tacrolimus in combination with mycophenolatemofetil and steroids as primary immunosuppression after lung transplantation: one year results of a two center prospective randomized trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 125: 891-900
152. Yousem SA, Berry GJ, Cagle PT, Chamberlain D, Husain AN, Hruban RH, Marchevsky A, Otori NP, Ritter J, Stewart S, Tazelaar HD. Revision of the 1990 working formulation for the classification of pulmonary allograft rejection: lung rejection study group. *J Heart Lung Transplant* 1996; 15: 1-15
153. Yousem SA, Berry G, Brunt E, Chamberlain D, Hruban R, Sibley R, Stewart S, Tazelaar H. A working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of heart and lung rejection. *J Heart Lung Transplant* 1990; 9: 593-601
154. Zamora MR. Cytomegalovirus and lung transplantation. *American Journal of Transplantation* 2004; 4: 1219-1226
155. Wreghitt T. Cytomegalovirus infections in heart and heart-lung transplant recipients. *J Antimicrob Chemother* 1989; 23: 49-60

156. Wisser W, Wekerle T, Zablinger G, Senbaclavaci Ö, Zuckermann W, Klepetko W, Wolner E. Influence of human leukocyte antigen matching on long-term outcome after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1996; 15: 1209-1216
157. Weill D, Keshavjee S. Lung transplantation for emphysema: two lungs or one. *J Heart Lung Transplant* 2001; 20: 739-742
158. Winton TL, Miller J, deHoyos A, Snell GI, MaurerJR. Graft function, airway healing, rejection and survival in pulmonary transplantation are not affected by graft ischemia in excess of 5 hours. *Transplant Proc* 1993; 25: 1649-50
159. Walter DA, Thompson AM, Wrightson WN, Gould FK, Corris PA, Hilton CJ, et. al. Does the mode of donor death influence the early outcome of lung transplantation? A review of lung transplantation from donors involved in major trauma. *J Heart Lung Transplant* 1995; 14: 318-21
160. Vricella LA, Karamichalis MD, Ahmad S, Robbins RC, Whyte RI, Reitz BA. Lung and heart-lung transplantation in patients with end-stage cystic fibrosis: The Stanford experience. *Ann Thorac Surg* 2002; 74: 13-18
161. Veith FJ, Körner SK. Problems in the management of human lung transplant patients. *Vasc. Surg* 1974; 8: 1423-5
162. Veith FJ, Körner SK, Siegelmann SS, et.al. Single lung transplantation in experimental and human emphysema. *Ann. Surg* 1973; 178: 463
163. United Network for Organ Sharing; Guidelines for multiorgan donor management and procurement; UNOS Update 1993; 14-5
164. Van den Berg JWK, Hepkema BG, Geertsma A, Koeter GH, Postma DS, De Boer WJ, Lems SPM, van den Bij W. Long-term outcome of lung transplantation is predicted by the number of HLA-DR mismatches. *Transplantation* 2001; 71: 368-373
165. Ueno T, Snell GI, Williams TJ, Kotsimbros TC, Smith JA, Rabinov M, Esmore DS. Impact of graft ischemic time on outcome after bilateral sequential single lung transplantation. *Ann Thorac Surg* 1999; 67: 1522-1582

166. Tullius SG, Tilney NL. Both alloantigen-dependent and independent factors influence chronic allograft rejection. *Transplantation* 1995; 59: 313-318
167. Trulock EP, Edwards LB, Taylor OD et al. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-second Official Adult Lung and Heart Lung Transplantation Report – 2005. *J Heart Lung Transplant* 2005; 24: 956-67
168. Trulock EP, Edwards LB, Taylor DO, Boucek MM, Mohacsi PJ, Berkely MK, Hertz MI. The registry of the international society for heart and lung transplantation: twentieth official adult lung and heart-lung transplant report – 2003. *J Heart Lung Transplant* 2003; 22: 625-635
169. I. HersHKovitz, H. D. Donoghue u. a.: Detection and molecular characterization of 9,000-year-old *Mycobacterium tuberculosis* from a Neolithic settlement in the Eastern Mediterranean. In: *PloS one*. Bd. 3, Nr. 10, 2008, S. e3426, doi:10.1371/journal.pone.0003426, PMID 18923677. PMC 2565837.
170. Wolfgang U. Eckart: *Geschichte der Medizin*, Springer-Verlag 1998, 3. Auflage, ISBN 3-540-63756-7, S. 101–103.
171. A. Rukosujew u. a.: Demichow, W.P.: Bedeutung seiner experimentellen Tätigkeit in der Entwicklung der Organtransplantation. In: *The Thoracic and cardiovascular surgeon* 56, 2008, S. 317–322. PMID 18704852.
172. I. E. Konstantinov: A Mystery of Vladimir P. Demikhov: The 50th Anniversary of the First Intrathoracic Transplantation. In: *Ann Thorac Surg* 65, 1998, S. 1171–1177. PMID 9564962
173. Annual Report/Eurotransplant International Foundation.–Leiden: Eurotransplant Foundation. -III., graf. tab. Published annually Annual report 2011 / ed. by Arie Oosterlee and Axel Rahmel ISBN-EAN: 978-90-71658-00-6
174. Annette Boehler, *Schweiz Med Forum* 2004;4:436–442
175. Corris PA. Living lobar lung transplantation. *Curr Opin OrganTransplant* 2002; 7:271–4.

176. Starnes VA, Woo MS, MacLaughlin EF, Horn MV, Wong PC, Rowland JM, Durst CL, Wells WJ, Barr ML. Comparison of outcomes between living donor and cadaveric lung transplantation in children. *Ann Thorac Surg* 1999;68:2279–83.
177. Neuauffassung der Richtlinien zur Lungen-Transplantation durch BÄK-Vorstandesabschluss vom 17.-18.02.2011. Inkrafttreten: 10.12.2011.
178. Meyers BF, Lynch J et al., Lung Transplantation: A Decade of Experience, *Ann Surg.* 1999 Sep; 230(3):362-70; discussion 370-1.
179. Ciccone AM, Stewart KC et al., Does donor cause of death affect the outcome of lung transplantation?, *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2002 Mar;123(3):429-34.
180. Henne-Bruns D; Dürig M et al., *Duale Reihe Chirurgie*, Georg Thieme Verlag, 3. Vollständig überarbeitete Auflage, 2007
181. Goddard et al., Lung Transplantation: Postoperative Monitoring & Complications, *Chest* 1997;112;42-44
182. Semik M, Wenzelburger F et al., Lungentransplantation im fortgeschrittenen Lebensalter: Indikation, Technik, Ergebnisse, *Herz- Thorax- Gefäßchir* 2004; 18 Supple 1: 28-39
183. Okada Y, Kondo T et al., Impact of Lung Preservation Solutions, Euro-Collins vs. Lowpotassium Dextran, on Early Graft Function: A Review of Five Clinical Studies, *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2006 Feb; 12(1):10-4.
184. Thabut G, Vinatier I et al., Influence of Preservation Solution on Early Graft Failure in Clinical Lung Transplantation, *Am J Respir Crit Care Med.* 2001 Oct 1; 164(7):1204-8.
185. Largiader F, *Organkonservierung*, Langenbeck's Archives of Surgery, Springer Berlin /Heidelberg, 1968; 322: 1435-2443.
186. Christie JD, Edwards LB et al., The Registry of the International International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-sixth Official Adult Lung and Heart–Lung Transplantation Report—2009, *J Heart Lung Transplant*, 2009 Oct; 28(10):1031-49.
187. Stewart S, Fishbein MC et al., Revision of the 1996 Working Formulation for the Standardization of Nomenclature in the Diagnosis of Lung Rejection, *J Heart Lung Transplant* 2007 Dec;26(12):1229-42.

188. De novo use of generic Tacrolimus in liver transplantation - a single centre experience with 1 year follow up. Dannhorn E, Cheung M, Rodrigues S, Cooper H, Thorburn D, Patch D, Burroughs AK, O'Beirne J. Clin Transplant. 2014 Aug. 21. Doi: 10.1111/ctr.12455.
189. The Munich-LTX-Score: predictor for survival after lung transplantation. Huppmann P, Neurohr C, Leuschner S, Leuchte H, Baumgartner R, Zimmermann G, Meis T, von Wulffen W, Überfuhr P, Hatz R, Frey L, Behr J; Munich Lung Transplant Group (MLTG). Clin Transplant. 2012 Jan-Feb;26(1):173-83. doi: 10.1111/j.1399-0012.2011.01573.x. Epub 2011 Dec 20.
190. Usefulness of exhaled nitric oxide to guide risk stratification for bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation. Neurohr C, Huppmann P, Leuschner S, von Wulffen W, Meis T, Leuchte H, Ihle F, Zimmermann G, Baezner C, Hatz R, Winter H, Frey L, Ueberfuhr P, Bittmann I, Behr J; Munich Lung Transplant Group. Am J Transplant. 2011 Jan;11(1):129-37. doi: 10.1111/j.1600-6143.2010.03327.x. Epub 2010 Nov 18.
191. Potential functional and survival benefit of double over single lung transplantation for selected patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Neurohr C, Huppmann P, Thum D, Leuschner W, von Wulffen W, Meis T, Leuchte H, Baumgartner R, Zimmermann G, Hatz R, Czerner S, Frey L, Ueberfuhr P, Bittmann I, Behr J; Munich Lung Transplant Group. Transpl Int. 2010 Sep;23(9):887-96. doi: 10.1111/j.1432-2277.2010.01071.x. Epub 2010 Mar 5.
192. Three-year results of an investigator-driven multicenter, international, randomized open-label de novo trial to prevent BOS after lung transplantation. Glanville AR, Aboyou C, Klepetko W, Reichenspurner H, Treede H, Verschuuren EA, Boehler A, Benden C, Hopkins P, Corris PA; for the European and Australian Investigators in Lung Transplantation. J. Heart Lung Transplant. 2014 Jun 16. pii: S1053-2498(14)01155-3. doi: 10.1016/j.healun.2014.06.001.

8. Abkürzungsverzeichnis

A1AT	Homozygoter Alpha-1-Antitrypsin-Mangel
Abb	Abbildung
Abk	Abkürzung
Abs	Absatz
ATG	Poliklonales Antithymozytenglobulin
BAL	Bronchoalveoläre Lavage
BO	Bronchiolitis obliterans
BOS	Bronchiolitis obliterans Syndrom
CF	Cystische Fibrose
CMV	Cytomegalievirus
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomografie
DLTX	Doppelseitige Lungentransplantation
E	Empfänger
EAA	Exogen allergische Alveolitis
EBV	Epstein-Barr-Virus
FEV1	Forciertes expiratorisches Volumen in der ersten Sekunde
Hg	Quecksilber
HHV	Humanes-Herpes-Virus
HLA	Histokompatibilitätsantikörper
HLTX	Herz-Lungen-Transplantation
HR	Hazard Ratio
HSV	Herpes-Simplex-Virus
HU	Hochdringlichkeit (Transplantationsliste) (High Urgency)
IE	Internationale Einheiten
IL	Interleukin
IPF	Idiopathische Lungenfibrose
ISHLT	International Society for Heart and Lung Transplantation
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
LAM	Lymphangioleiomyomatose
LTX	Lungentransplantation
MHC	Major Histocompatibility Complex
MLTG	Munich Lung Transplant Group
MMEF	Maximaler mittlexspiratorischer Fluss (mittlere Atemstromstärke während der mittleren Hälfte der forcierten expiratorischen Vitalkapazität)

MOV	Multiorganversagen
MRT	Magnetresonanztomografie
n	Anzahl der Patienten
NYHA	New York Heart Association
NO	Stickstoffmonoxid
OKT3	Monoklonaler Anti-CD3-Antikörper
PAH	Pulmonalerterielle Hypertonie
PCR	Protein-Chaine-Reaktion
PEEP	Positiver endexpiratorischer Druck
RSV	Respiratory-Syncytial-Virus
S	Spender
SEM	Standard error of the mean
SLTX	Einzellungentransplantation
TBB	Transbronchiale Biopsie
TPG	Transplantationsgesetz
TX	Transplantation
U	Dringlichkeit (Transplantationsliste) (Urgency-Liste)
VZV	Varizella-Zoster-Virus

9. Danksagung

Herzlichen Dank schulde ich Herrn Prof. Dr. med. Paolo Brenner für das sehr interessante Thema sowie für den wissenschaftlichen Beistand während der gesamten Arbeit.

Ferner danke ich ihm für die netten und lerneffektiven Begleitungen während der Explantation und der Implantation der Organe.

Auch für die sehr nette und freundliche Betreuung sowie für die Hilfsbereitschaft während der gesamten Arbeit danke ich ihm herzlich.

Bedanken möchte ich mich herzlich auch bei Herrn Prof. Dr. med. Reichart für das Überlassen des Themas der Arbeit sowie für die sehr konstruktive und ausbildungseffektive Einführung in die Herzchirurgie.

Ich wünsche ihm mit Herz und Seele einen sehr angenehmen und erholsamen Ruhestand.

Auch bei allen Oberärzten, Assistenzärzten, Krankenschwestern und Pflegepersonal der Herzchirurgie bedanke ich mich herzlich.

Herzlicher Dank gebührt auch der kleinen Leni, die mich sehr nett und effektiv bei der Arbeit inspiriert hat.

Eidesstattliche Versicherung

Niazi Mohamad-Ali

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Ort, Datum

Unterschrift Doktorandin/Doktorand